Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. U. Trendelenburg

UNTERSUCHUNGEN ZU DER DURCH ELEKTRISCHE STIMULIERUNG DES HINTEREN HYPOTHALAMUS HERVORGERUFENEN STEIGERUNG DES ARTERIELLEN BLUTDRUCKS UND DER HERZFREQUENZ: EFFEKTE VON KATECHOLAMIN- UND HISTAMIN-AGONISTEN UND ANTAGONISTEN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus Wiedemann
aus Frankfurt am Main

Würzburg, den 16. Februar 1982

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. U. Trendelenburg

UNTERSUCHUNGEN ZU DER DURCH ELEKTRISCHE STIMULIERUNG DES HINTEREN HYPOTHALAMUS HERVORGERUFENEN STEIGERUNG DES ARTERIELLEN BLUTDRUCKS UND DER HERZFREQUENZ: EFFEKTE VON KATECHOLAMIN- UND HISTAMIN-AGONISTEN UND ANTAGONISTEN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus Wiedemann

aus Frankfurt am Main

Würzburg, den 16. Februar 1982

Referent	:	Prof. Dr. A. PHILIPPU
Korreferent	:	Prof. Dr. U. TRENDELENBURG
Dekan	:	Prof. Dr. K.-A. BUSHE

Tag der mündlichen Prüfung: 4.5.1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

MEINER FAMILIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0033

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG		1
METHODEN		4
1.	Versuchsaufbau	4
2.	Superfusion und elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus mit einer doppelwandigen Kanüle	6
3.	Prüfung der Kanülenlokalisation	11
4.	Statistische Auswertung	12
5.	Verwendete Substanzen	12
ERGEBNISSE		13
1.	Superfusion mit Noradrenalin und Phentolamin oder Prazosin	14
2.	Superfusion mit Dopamin und Haloperidol	17
3.	Superfusion mit Noradrenalin und Haloperidol	17
4.	Superfusion mit Dopamin oder Apomorphin und Phentolamin	20
5.	Superfusion mit Histamin in verschiedenen Konzentrationen	24
6.	Superfusion mit Histamin an verschiedenen Lokalisationen	25
7.	Superfusion mit Histamin und Metiamid sowie Metiamid allein	30
8.	Superfusion mit Histamin und Mepyramin sowie Mepyramin allein	33
9.	Superfusion mit Dimaprit in verschiedenen Konzentrationen	35
10.	Superfusion mit Dimaprit und Metiamid oder Mepyramin	35
11.	Superfusion mit Histamin und Phentolamin	38

Seite

DISKUSSION 41

1. Bedeutung der Katecholamine für die zentrale Kreislaufregulation 41

2. Bedeutung des Histamins für die zentrale Kreislaufregulation 44

3. Mögliche Zusammenhänge zwischen der Wirkung von Katecholaminen und Histamin 47

ZUSAMMENFASSUNG 50

LITERATUR 53

EINLEITUNG

Der Hypothalamus ist das ventrale Kerngebiet des Zwischenhirns und regelt das sogenannte "innere Milieu" des Körpers: er gilt als das Zentrum der vegetativen und hormonalen Steuerung des Organismus. Die einzelnen Kerngebiete, in die sich der Hypothalamus gliedert, sind vielfältig mit anderen Gehirnarealen wie Groß- und Kleinhirnrinde und Stammhirn verbunden.

Wie Experimente von KARPLUS und KREIDL (1918, 1927) an Katzen zeigen, ist der Hypothalamus in die Regelung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz einbezogen. Elektrische Reizung des Hypothalamus (auch nach Entfernen der Hypophyse und der Nebennieren) führt zu einer Steigerung des Blutdrucks. Diese pressorischen Wirkungen sind auch bei Stimulierung des hinteren Hypothalamus nach Durchtrennung aller vom Cortex absteigenden Bahnen vorhanden (MAGOUN, 1938). Stimulierung des vorderen Hypothalamus führt dagegen zu depressorischen Wirkungen auf den Blutdruck (FOLKOW et al., 1959).

Bei der fluoreszenz-histochemischen Untersuchung des Hypothalamus einer Vielzahl von Tierspezies fällt der Reichtum seiner Kerne an Noradrenalin- und Dopamin-haltigen Nervenendigungen auf (FUXE, 1965; DAHLSTRÖM und FUXE, 1965). Intracerebroventrikuläre Injektionen von Noradrenalin und Dopamin (DAY und ROACH, 1974), die den Basisblutdruck zu senken bzw. zu heben vermögen, wie auch Injektionen von Noradrenalin und Adrenalin in den vorderen Hypothalamus von Ratten, die den Blutdruck senken (STRUYKER BOUDIER et al., 1974; BORKOWSKI und FINCH, 1978), geben Hinweise auf eine mögliche Transmitterfunktion dieser Substanzen im Hypothalamus. PHILIPPU (1970) konnte durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus eine

erhöhte Freisetzung von Noradrenalin ebendort feststellen bei gleichzeitiger Steigerung des Blutdrucks. Versuche, bei denen der hintere Hypothalamus zur selben Zeit stimuliert und mit Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin sowie entsprechenden Antagonisten superfundiert wird, stützen die Hypothese, diese Katecholamine als Neurotransmitter anzusehen, die bei der Kreislaufregulation beteiligt sind (PHILIPPU, 1975; PHILIPPU und SCHARTNER, 1976; PHILIPPU und KITTEL, 1977; PHILIPPU und STRÖHL, 1978; PHILIPPU et al., 1978).

Analog den Untersuchungen bezüglich der Katecholamine wurde der Hypothalamus histochemisch auf Histamin untersucht, wobei ein großer intraneuronaler Gehalt festgestellt wurde (siehe GREEN, 1970; siehe TAYLOR, 1975). Hinweise auf eine mögliche Verknüpfung von Histamin in das zentrale Regelsystem des Kreislaufs bringen die Untersuchungen von TRENDELENBURG (1957), WHITE (1961, 1965), SINHA et al. (1969) und FINCH und HICKS (1975, 1976b), bei denen Histamin und Histamin-Antagonisten in das Ventrikelsystem von Katzen und Ratten injiziert wurden. Auch Mikroinjektionen von Histamin in das Hypothalamusgebiet (BREZENOFF und JENDEN, 1969) geben Anhaltspunkte für eine mögliche Transmitterfunktion dieses Amins. Es zeigte sich, daß zentrale Applikation von Histamin eine Steigerung des Blutdrucks verursacht, die durch vorherige Gabe von Histamin-Antagonisten beeinträchtigt wird.

Somit gibt es an der Existenz eines katecholaminergen Transmittersystems bei der Blutdruckregelung durch das Zentralnervensystem kaum noch Zweifel (siehe VAN ZWIETEN, 1975; siehe STARKE et al., 1976; siehe KOBINGER, 1978), ein "histaminerges System" wird hingegen als wahrscheinlich (siehe GREEN, 1970; siehe SCHWARTZ, 1975, 1977), aber noch nicht als bestätigt angesehen (siehe TAYLOR, 1975).

Meine Aufgabe war es, mit der gleichzeitigen Stimulation und Superfusion des hinteren Hypothalamus die Wirkungen von Katecholamin- und Histamin-Agonisten und Antagonisten auf die stimulationsbedingten Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstiege zu untersuchen. Dabei benutzte ich die von

PHILIPPU et al. (1973) entwickelte doppelwandige Superfusionskanüle. Mit unseren Versuchen wollten wir einerseits Aufschluß über die Spezifität von Noradrenalin- und Dopamin-Rezeptoren in Bezug auf den eigenen Transmitter erhalten, zum anderen die Einbeziehung des Histamins in das Blutdruckregelsystem des hinteren Hypothalamus untersuchen und mögliche Wechselwirkungen zwischen katecholaminergem und vermutetem histaminergem System aufzeigen.

METHODEN

1. Versuchsaufbau

Ausgewachsene Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 1.5 und 2.5 Kg wurden durch intraperitonäale Injektion von Pentobarbital-Natrium (36 mg/Kg Körpergewicht) narkotisiert. Nach Erlöschen von Schmerz- und Corneal-Reflexen führten wir eine Tracheotomie aus, wobei ein PVC-Tubus in die Trachea geschoben wurde, um die Atmung zu erleichtern (Abb. 1). Anschließend fixierten wir den Kopf in einer stereotaktischen Halterung (La Précision Cinématographique, Asnière). Zur Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde eine Kunststoffkanüle (Braunüle^{R}) ca. 3 cm tief in die Arteria femoralis eingeführt und mittels eines PVC-Schlauches mit einem elektrischen Blutdruckaufnehmer verbunden (American Optical, Bedford, Modell 5145). Der Schlauch war mit 0.9 %iger Kochsalzlösung gefüllt, in der Heparin (154 000 IE/g; 40 mg/100 ml Kochsalzlösung) gelöst war. Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz (aus den Pulsationen integriert) wurden durch einen Physiopolygraphen mit Registriereinheit aufgezeichnet (Schwarzer, München). Um intravenöse Injektionen vornehmen zu können, führten wir in die Vena femoralis einen dünnen PVC-Schlauch 5-8 cm ein, der mit 0.9 %iger Kochsalzlösung gefüllt war. Zum Einsetzen der Superfusionskanüle in das Gehirn eröffneten wir die Kalotte am Scheitel auf einer Fläche von ca. 1 cm^2. Dabei auftretende Blutungen wurden mit Knochenwachs gestillt.

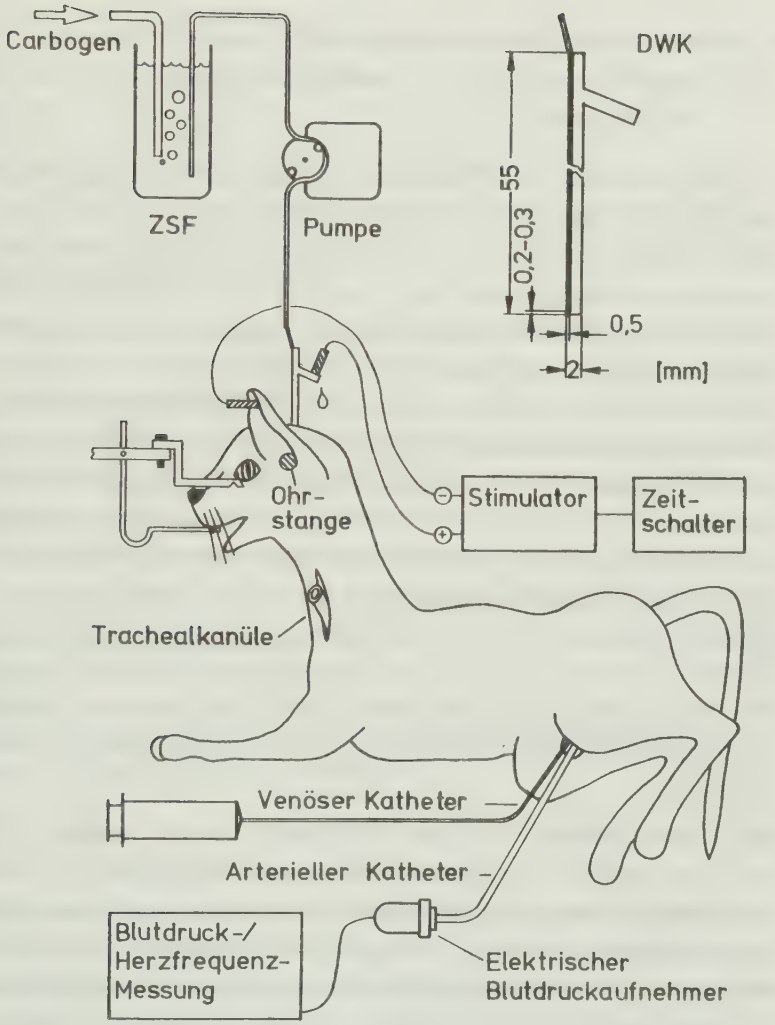


Abb. 1: Versuchsaufbau und Abmessungen der doppelwandigen Kanüle. Der Kopf wird mittels zweier Ohrstangen in den äußeren Gehörgängen und durch die paarigen Klammern fixiert, die den Oberkiefer sowohl vom unteren Orbitarand wie von der oberen Zahnreihe her feststellen. In der kleinen Einsatzzeichnung sind die Abmessungen der DWK in mm angegeben.
ZSF: künstliche Zerebrospinalflüssigkeit (siehe unten).

2. Superfusion und elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus mit einer doppelwandigen Kanüle

Bei allen Versuchen wurde Superfusion und elektrische Stimulierung mit einer aus V4A-Stahl gefertigten doppelwandigen Kanüle (DWK) durchgeführt (PHILIPPU et al., 1973), die außen mit eingebranntem Zwei-Komponenten-Kleber isoliert worden war (Abb. 1). Von der Isolierung war nur der untere Rand der äußeren Kanüle ausgenommen. Die Kanüle hatte eine Länge von 55 mm und einen Durchmesser einschließlich Isolierung von 2 mm. Ca. 10 mm unterhalb ihres Oberrandes besaß sie einen seitlichen Ausgang mit dem gleichem Lumen wie der Schaft. Die innere Kanüle war um 0.2 - 0.3 mm kürzer als die äußere Kanüle, sodaß das untere Ende der inneren Kanüle um diesen Betrag höher stand als das untere Ende der äußeren Kanüle. An dem abgewinkelten, herausstehenden oberen Ende der inneren Kanüle wurde der von der Pumpe kommende Schlauch befestigt. Während die dünne innere Kanüle dem Zufluß der Superfusionsflüssigkeit diente, konnte am Seitenarm der äußeren Kanüle die Flüssigkeit wieder aufgefangen werden. Durch den großlumigen Abfluß konnte die Superfusion gleichmäßig und mit konstantem Druck durchgeführt werden.

Damit beim Einführen der DWK in das Gehirn sich kein Gewebe in die innere oder äußere Kanüle hineinschieben konnte, verschlossen wir beide mit Mandrins. Dabei hatte das Mandrin der äußeren Kanüle eine 2 mm lange kegelige Spitze und ein flach abgeschnittenes Ende. Beim Einführen der Kanüle in das Gehirn wurde das Mandrin mit der Spitze nach unten eingesetzt, wobei diese den Kanülenrand um 2 mm überragte. Die Kanüle führten wir soweit senkrecht vor, bis der untere Kanülenrand 2 mm oberhalb des zu superfundierenden Gebietes lag. Dann wurde das Mandrin gedreht und erneut eingeführt, bis sein flaches Ende den unteren Rand der äußeren Kanüle erreichte. Anschließend wurde die Kanüle in die endgül-

tige Position gebracht. Zur Verhinderung von Gewebsverletzungen wurde die Kanüle zudem vor dem Einsenken mit dünnflüssigem Paraffinöl bestrichen.

Die Kanüle wurde mit eingeschobenen Mandrins mittels eines Mikrotriebes (La Précision Cinématographique, Asnière), nach vorheriger Justierung auf die Nullpunktkoordinaten (s.u.) des stereotaktischen Gerätes, in das Gehirn eingeführt.

Die Koordinaten, nach denen die Kanülenspitze eingeführt wurde, entnahmen wir den stereotaktischen Atlanten von SNIDER und NIEMER (1964) und REINOSO-SUAREZ (1961). Als Bezugsnullpunkt dient dabei der Schnitt der Mediansagittalebene mit der Interaurikularlinie (vorgegeben durch die Fixierung des Kopfes mit den Ohrstangen in den äußeren Gehörgängen) und einer Ebene vom Unterrand der Orbitae zu der vorgenannten Linie (vorgegeben durch die Oberkieferhalterungen).

Die Koordinatenachsen (Schnitt im Bezugsnullpunkt) mit ihren Richtungen waren folgendermaßen benannt: sagittal (sag.), lateral (lat.), vertikal (vert.).

Für die Versuche mit den Katecholaminen waren die Koordinaten des Superfusionsgebietes wie folgt festgelegt:

sag.: + 9 mm (rostral vom Nullpunkt); lat.: 2 mm; vert.: + 6.5 mm (oberhalb vom Nullpunkt).

Die Versuche mit verschiedenen Konzentrationen von Histamin wurden bei diesen Koordinatenwerten durchgeführt, jedoch wurden dann bei den weiteren Versuchen, bedingt durch die Ergebnisse, die Koordinatenwerte in folgender Weise abgeändert:

sag.: + 8 mm; lat.: 1.5 mm; vert.: + 7 mm.

Nach Entfernen beider Mandrins wurde der von der Pumpe kommende Schlauch auf das abgewinkelte obere Ende der inneren Kanüle geschoben und der hintere Hypothalamus mittels einer Peristaltikpumpe (Verder,

Düsseldorf, Ismatec MP 13 GJ4) konstant mit 0.075 ml/min superfundiert.

Als Superfusionsmedium verwendeten wir eine künstliche Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) mit folgender Zusammensetzung (g/1000 ml), (MERLIS, 1940): NaCl: 8.1; KCl: 0.25; $MgCl_2 \cdot 6\ H_2O$: 0.204; $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$: 0.07; $NaHCO_3$: 1.76; Glucose: 0.61; $CaCl_2 \cdot 2\ H_2O$: 0.15.

Die ZSF wurde vor Beginn der Superfusion kurzfristig auf $40^{o}C$ erwärmt und anschließend mit Carbogen-Gas durchperlt. Dadurch stellte sich der pH auf einen Wert von 7.3 - 7.4 ein. In diesem Medium wurden die Pharmaka gelöst. Ausnahmen bildeten lediglich Haloperidol und Apomorphin. Da schlecht wasserlöslich, mußten beide Pharmaka zunächst in einigen ml Äthanol gelöst werden. Anschließend wurde ZSF zugegeben, sodaß die Endkonzentration von Äthanol 5 % betrug. Wiederholte Kontrollversuche zeigten, daß diese Äthanolkonzentration keinen Einfluß auf die pressorischen Reizantworten hatte.

Elektrisch stimuliert wurde mit einem "Stimulator I" mit angeschlossenem "Automatischer Zeitschalter" und "Konstant-Strom-Zusatz" (Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten). Die positive Elektrode wurde an die DWK angeschlossen, sodaß diese als Reizelektrode fungierte, die negative als Indifferenzelektrode an das, bezogen auf den jeweils stimulierten Hypothalamus, ipsilaterale Ohr, das zu diesem Zweck rasiert worden war.

Gereizt wurde mit Rechteckreizen, die bei allen Versuchen eine Breite von 6 ms hatten. Reize kürzerer Dauer hatten instabile Effekte zur Folge.

Bei den Versuchen mit adrenergen und dopaminergen Agonisten und Antagonisten wurde der hintere Hypothalamus mit 10 Hz stimuliert, da schon frühere Untersuchungen mit dieser Reizfrequenz durchgeführt worden waren. Die Spannung betrug 12 - 20 V und die Dauer einer Stimulierungsperiode 15 - 30 s.

Bei den Versuchen mit Histamin und seinen verwandten Substanzen erhöhten wir die Frequenz auf 40 Hz, da hierdurch schneller eine Stabilisierung der pressorischen Blutdruckeffekte erreicht werden konnte. Die Reizspannung betrug bei diesen Versuchen 4 - 8 V und die Dauer einer Stimulierungsperiode 10 - 15 s.

Der hintere Hypothalamus wurde bei allen Versuchen in Abständen von 10 min stimuliert. Die resultierenden pressorischen Effekte betrugen 20 - 25 mm Hg.

Zwischen der Spannung, die zur Erzeugung von Blutdruckanstiegen von 20 - 25 mm Hg benötigt wurde, und dem Gewebewiderstand bestand eine positive Korrelation. Je größer letzterer war, umso höher mußte die Reizspannung gewählt werden (Abb. 2).

Der Basisblutdruck betrug im Mittel aus 21 Versuchen 74 ± 2 mm Hg (mittlerer Fehler des Mittelwertes). Die Herzfrequenz war 134 ± 6 Schläge/min (Mittelwert und dessen mittlerer Fehler).

Mit der Superfusion eines in der ZSF gelösten Pharmakons wurde erst begonnen, wenn durch Stimulierung mindestens drei identische Blutdrucksteigerungen erzielt wurden. Dabei wurden die Parameter der elektrischen Stimulierung nicht verändert, wie auch während des nachfolgenden Versuchs. Die prozentualen Veränderungen sowohl der Blutdruck- wie der Herzfrequenzsteigerungen wurden berechnet, indem die drei identischen stimulationsbedingten Blutdruckanstiege und die letzte Steigerung der Herzfrequenz vor Versuchsbeginn als 100 %-Werte genommen wurden.

Wenn nicht anders erwähnt, erfolgte die Superfusion mit einem einzelnen Pharmakon 60 min lang; anschließend wurde 60 min mit pharmakonfreier ZSF superfundiert. Bei Versuchen mit gleichzeitiger Gabe von Antagonisten und Agonisten superfundierten wir den hinteren Hypothalamus zuerst 60 min mit dem Antagonisten und in den folgenden 60 min gleichzeitig mit Agonisten und Antagonisten.

Kontrollversuche wurden mit den gleichen elektrischen Parametern wie

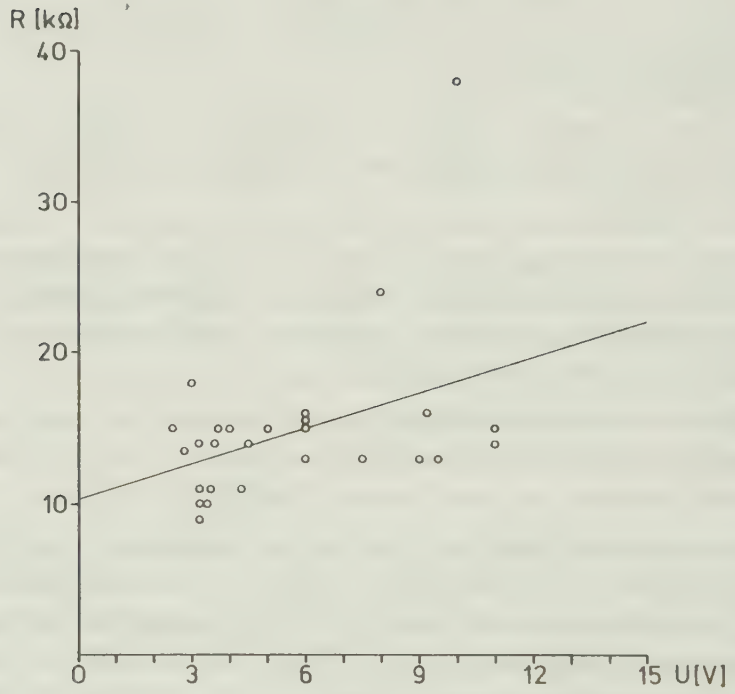


Abb. 2: Abhängigkeit der erforderlichen Reizspannung vom Gewebewiderstand. Ordinate: Gewebewiderstand in kOhm; Abszisse: Reizspannung in Volt. Aus Versuchen, die einwandfreie Reizantworten, stabilen Basisblutdruck und eine gute Lokalisation der Kanülenspitze zeigten, wurden die Wertepaare von Gewebewiderstand und Spannung (die zur Erzeugung von Blutdruckanstiegen von 20 - 25 mm Hg benötigt wurde) zu einer Regressionsgeradenberechnung verwendet. Die Breite der Rechteckreize betrug 6 ms, die Frequenz war 40 Hz und die Dauer einer Stimulierungsperiode 10 s. Die Mittelwerte aus 29 Versuchen hatten den Korrelationskoeffizienten 0.42 ($p < 0.05$).

bei den Versuchen mit Pharmakongabe durchgeführt. Nach Stabilisierung der pressorischen Reizantworten superfundierten wir den hinteren Hypothalamus 120 min lang mit ZSF oder ZSF mit Äthanol (Endkonzentration: 5 %).

3. Prüfung der Kanülenlokalisation

Nach Abschluß des Versuches wurde das Versuchstier durch intravenöse Gabe einer Überdosis von Pentobarbital-Natrium getötet und das Gehirn entnommen. Nach Fixierung in 10 %iger Formaldehydlösung wurde das Gehirn am darauffolgenden Tag auf einem Schlittenmikrotom mit Gefriereinrichtung aufgearbeitet (Ernst Leitz, Wetzlar). Es wurden Serienschnitte von 200 µ Dicke von der Region des hinteren Hypothalamus und der angrenzenden Gebiete in zur Sagittalachse des Gehirns vertikaler Schnittrichtung angefertigt. Diese Schnitte färbten wir in der Regel mit Kresylviolett. Zur besseren Darstellung der Neuronen und gleichzeitig der Fasern führten wir bei den Versuchen im Histaminteil (siehe Ergebnisse) eine Differentialfärbung nach CLÜVER-BARRERA (BURCK, 1973) durch.

Zur Auswertung wurden nur Ergebnisse aus Versuchen verwendet, bei denen die Kanülenspitze in dem gewünschten superfundierten Gehirnareal lokalisiert wurde. Versuche mit schlechter Kanülenlokalisation sowie ausgeprägten Blutungen im Stichkanal oder übrigen Gehirn wurden verworfen.

4. Statistische Auswertung

Alle angegebenen prozentualen Werte sind Mittelwerte und deren mittlere Fehler. Für die Berechnung der statistischen Signifikanzen verwendeten wir die Varianzanalyse (WINNE, 1965). Dabei wurden die prozentualen Änderungen der pressorischen und tachykarden Reizantworten in 6 oder 12 Stimulierungsperioden einer Versuchsreihe (60 min oder 120 min lange Superfusion) einer entsprechenden Anzahl von Stimulierungsperioden einer Vergleichsgruppe gegenübergestellt, z.B. die Werte einer Versuchsreihe mit Pharmakongabe den Werten der Kontrollgruppe. Je nachdem, ob die Anzahl der Einzelversuche der zu vergleichenden Versuchsreihen gleich war oder nicht, wurde der symmetrische oder asymmetrische Test durchgeführt (WINNE, 1965). In einem Fall wurde der STUDENT t-Test für ungepaarte Daten verwendet (siehe Ergebnisse).

5. Verwendete Substanzen

Bei unseren Versuchen verwendeten wir folgende Substanzen:

(-)-Noradrenalin-Hydrochlorid (Sigma, München); Dopamin-Hydrochlorid (Fluka, Buchs); Apomorphin-Hydrochlorid (Woelm-Pharma, Eschwege); Haloperidol-Hydrochlorid (Janssen, Düsseldorf); Phentolamin-Hydrochlorid (Ciba Geigy, Wehr/Baden); Prazosin-Hydrochlorid (Pfizer, Karlsruhe); Histamin-Dihydrochlorid (Serva, Heidelberg); Mepyramin-Maleat (Rhone- Poulenc, Vitry); Metiamid, Dimaprit-Dihydrochlorid, 2-Methyl-Histamin-Dihydrochlorid, 4-Methyl-Histamin-Dihydrochlorid (Smith, Kline & French, Welwyn Garden City).

ERGEBNISSE

Durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus kann man eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz erzeugen (KARPLUS und KREIDL, 1918, 1927; MAGOUN, 1938; HESS, 1956). Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Noradrenalin und Dopamin sowie gleichartig wirkenden Substanzen verstärkt die stimulationsbedingten Steigerungen des Blutdrucks, während Superfusion mit Antagonisten die Effekte der entsprechenden Agonisten vermindert. Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, daß Katecholamine als Neurotransmitter bei der Entstehung der pressorischen Effekte von Bedeutung sind (PHILIPPU, 1970, 1975; PHILIPPU et al., 1978).

Hieraus erhob sich nun die Frage, wie spezifisch im Blutdruckregelsystem des Hypothalamus Noradrenalin nur auf Adrenorezeptoren wirkt und nicht auch Dopamin-Rezeptoren erregt. Eine analoge Fragestellung ergab sich für das Dopamin. Zur Beantwortung dieser Frage führten wir Versuche durch, bei denen wir die stimulierenden Effekte von Noradrenalin und Dopamin sowohl durch Adreno-, als auch durch Dopamin-Rezeptoren-Blocker zu beeinflussen suchten.

1. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin und Noradrenalin bzw. Prazosin und Noradrenalin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Noradrenalin ($5 \cdot 10^{-4}$M) führte nach 60 min zu einer Steigerung der stimulationsbedingten Blutdruckerhöhung um etwa 35 %, während die Tachykardie unbeeinflußt blieb.

Eine vorherige 60-minütige Superfusion des Hypothalamus mit dem alpha-Bocker Phentolamin (10^{-4}M) und anschließende Superfusion mit Phentolamin und Noradrenalin in den genannten Konzentrationen unterband die Noradrenalin-bedingte Steigerung der pressorischen Effekte vollständig. Der Anstieg der Herzfrequenz blieb unbeeinflußt (Abb. 3).

Da Phentolamin sowohl prä-,als auch postsynaptische alpha-Rezeptoren blockiert, wollten wir mit Prazosin, welches hauptsächlich postsynaptisch blockierend wirken soll, einen näheren Aufschluß über den Angriffspunkt des Noradrenalins erhalten.

Vorherige Superfusion mit Prazosin (10^{-4}M) und anschließende Superfusion mit Prazosin und Noradrenalin führte zwar zu einer signifikanten Hemmung der Noradrenalinwirkung auf die stimulationsbedingte Blutdrucksteigerung, jedoch blieb ein deutlicher Teil der Wirkung erhalten. Bei dem Herzfrequenz-Anstieg kam es zu einer signifikanten Verstärkung über die Werte hinaus, die durch die Noradrenalin-Superfusion erzielt wurden (Abb. 4). Höhere Konzentrationen von Prazosin konnten wir nicht verwenden, da wir mit der Konzentration 10^{-4}M bereits an der Grenze der Löslichkeit dieses Pharmakons in der ZSF angelangt waren.

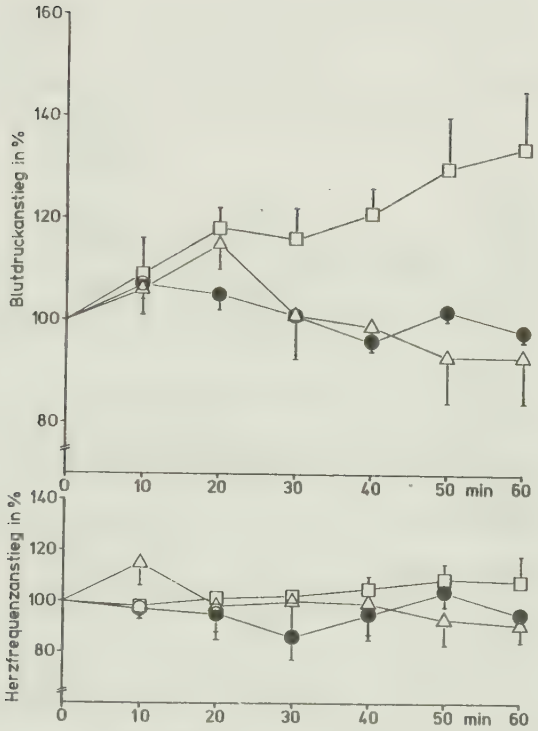


Abb. 3: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin und Noradrenalin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Blutdruckanstieg und den Anstieg der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz in%; als 100 %-Wert wurde die Blutdrucksteigerung und die Steigerung der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Phentolamin genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60 min Superfusion mit Phentolamin. Kreise: Kontrollen (n = 6); Vierecke: Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6); Dreiecke: Phentolamin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M nach 60 min Superfusion mit Phentolamin 10^{-4}M (n= 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen, zwischen Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Phentolamin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$ M. Herzfrequenz: $p < 0.001$ zwischen Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Phentolamin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

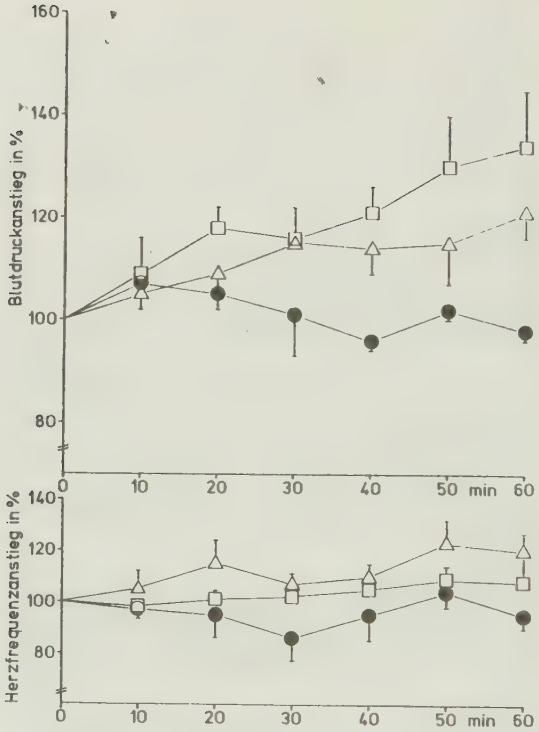


Abb. 4: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Prazosin und Noradrenalin auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Blutdruckanstieg und die Steigerung der Herzfrequenz. Ordinate: Blutdrucksteigerung bzw. Steigerung der Herzfrequenz in %; als 100%-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Prazosin genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60 min Superfusion mit Prazosin. Kreise: Kontrollen (n= 6); Vierecke: Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6); Dreiecke: Prazosin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M nach 60 min Superfusion mit Prazosin 10^{-4}M (n = 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.05$ zwischen Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Prazosin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M; $p < 0.001$ zwischen Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen, zwischen Prazosin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen. Herzfrequenz: $p < 0.05$ zwischen Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Prazosin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M; $p < 0.001$ zwischen Prazosin 10^{-4}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

2. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Haloperidol und Dopamin auf den durch Stimulierung des Hypothalamus hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Dopamin (10^{-3}M) führte nach 60 min langer Superfusion zu einem Anstieg der pressorischen Blutdruckeffekte um ca. 25 %. Die stimulationsbedingte Tachykardie blieb unbeeinflußt.

Eine zuvor erfolgte 60-minütige Superfusion des Hypothalamusgebietes mit dem Dopamin-Rezeptorenblocker Haloperidol (10^{-5}M) und anschliessende Superfusion mit Haloperidol und Dopamin verhinderte die Steigerung der Blutdruckerhöhung vollständig. Der Herzfrequenz-Anstieg blieb unverändert (Abb. 5).

3. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Haloperidol und Noradrenalin auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Die Wirkung von Noradrenalin ($5 \cdot 10^{-4}$M) wurde schon unter 1.) beschrieben.

Eine vorherige 60-minütige Superfusion mit dem Dopamin-Antagonisten Haloperidol, der auch in der sich anschließenden 60 min langen Superfusion zusammen mit Noradrenalin gegeben wurde, führte zu keiner signifikanten Änderung des Noradrenalineffektes auf den Blutdruckanstieg und die Herzfrequenzsteigerung (Abb. 6).

Die Noradrenalin-Wirkung auf den hinteren Hypothalamus wurde somit

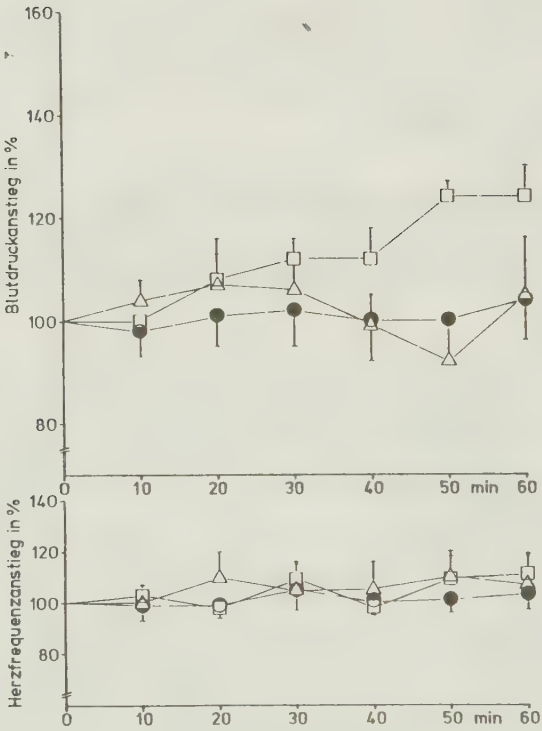


Abb. 5: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Haloperidol und Dopamin auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz in %; als 100%-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Haloperidol genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60 min Superfusion mit Haloperidol. Kreise: Kontrollen (n = 6); Vierecke: Dopamin 10^{-3}M (n = 6); Dreiecke: Haloperidol 10^{-5}M + Dopamin 10^{-3}M nach 60 min Superfusion mit Haloperidol 10^{-5}M (n = 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Dopamin 10^{-3}M und Kontrollen, zwischen Dopamin 10^{-3}M und Haloperidol 10^{-5}M + Dopamin 10^{-3}M. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

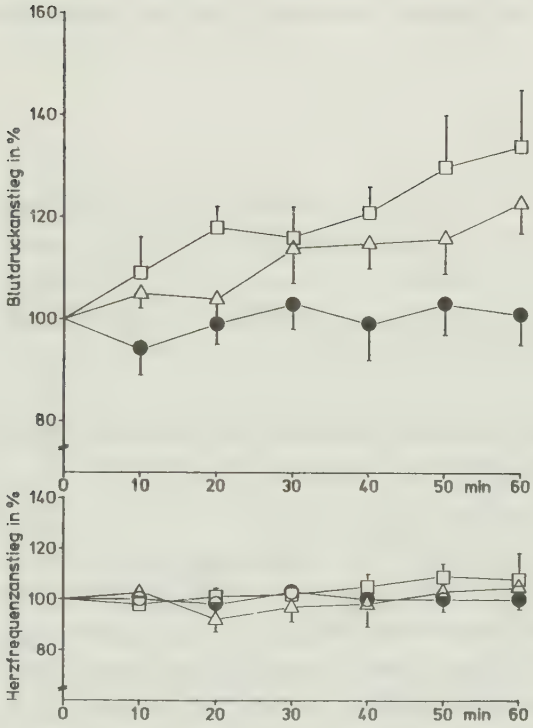


Abb. 6: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Haloperidol und Noradrenalin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Haloperidol genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60-minütiger Superfusion mit Haloperidol. Kreise: Kontrollen (n = 9); Vierecke: Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6); Dreiecke: Haloperidol 10^{-5}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M nach 60 min Superfusion mit Haloperidol 10^{-5}M (n = 9). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen, zwischen Haloperidol 10^{-5}M + Noradrenalin $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

durch Haloperidol nicht signifikant beeinflußt, während die gleiche Konzentration des Dopamin-Antagonisten den Effekt von Dopamin vollständig aufhob.

4. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin und Dopamin bzw. Phentolamin und Apomorphin auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Die Wirkung der hypothalamischen Superfusion mit Dopamin (10^{-3}M) wurde schon unter 2.) erläutert.

Eine vorherige 60-minütige Superfusion mit dem Noradrenalin-Antagonisten Phentolamin (10^{-4}M) und anschließende gleichzeitige Superfusion mit Phentolamin und Dopamin in den genannten Konzentrationen führte zwar zu einer signifikanten Steigerung des pressorischen Effektes, jedoch erreichte dieser nicht mehr die Höhe wie bei Superfusion mit Dopamin allein. Auffallend war dabei, daß die Verlaufskurve der Blutdruckanstiege sich am 50- und am 60-min-Wert wieder an die Kurve der Kontrollwerte annäherte und sich diese Werte von entsprechenden mit Dopamin allein signifikant unterschieden (STUDENT t-Test). Phentolamin konnte also den stimulierenden Effekt von Dopamin zumindest teilweise hemmen (Abb. 7). Die Steigerung der Herzfrequenz blieb unverändert.

Möglicherweise ist die Hemmung auf eine Metabolisierung des Dopamins in das Folgeprodukt Noradrenalin zurückzuführen. Um die Frage klären zu können, ob Phentolamin tatsächlich Dopamin-Rezeptoren blockieren kann, machten wir Untersuchungen mit dem Dopamin-Agonisten Apomorphin.

Apomorphin (10^{-4}M) führte nach 60 min langer Superfusion zu einem Anstieg der Blutdrucksteigerung um etwa 30 %; die stimulationsbedingte

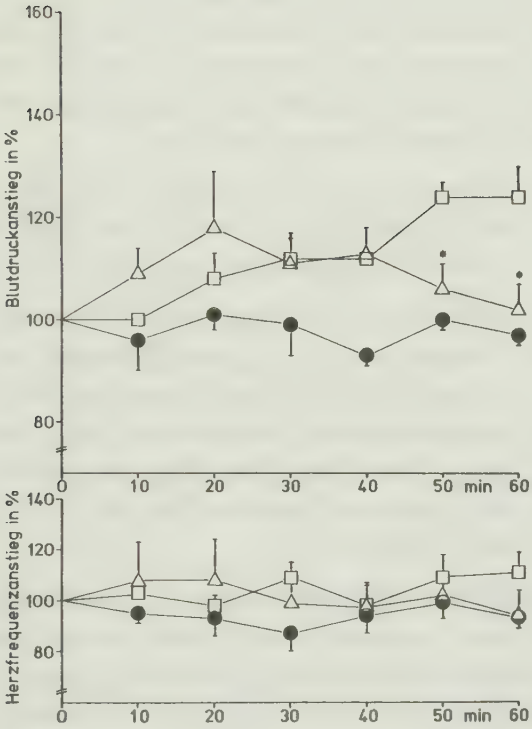


Abb. 7: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin und Dopamin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Phentolamin genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60 min Superfusion mit Phentolamin. Kreise: Kontrollen (n = 9); Vierecke: Dopamin 10^{-3}M (n = 6); Dreiecke: Phentolamin 10^{-4}M + Dopamin 10^{-3}M nach 60 min Superfusion mit Phentolamin 10^{-4}M (n = 9). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.01$ zwischen Phentolamin 10^{-4}M + Dopamin 10^{-3}M und Kontrollen; $p < 0.001$ zwischen Dopamin 10^{-3}M und Kontrollen; STUDENT-t-Test: * $p < 0.05$ für die 50-und 60-min-Werte zwischen Dopamin 10^{-3}M und Phentolamin 10^{-4}M + Dopamin 10^{-3}M. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

Tachykardie nahm unterdessen sogar signifikant ab. Eine vorherige 60-minütige Superfusion mit Phentolamin (10^{-4}M) und anschließende Superfusion mit Phentolamin und Apomorphin führte zu keiner Beeinträchtigung des stimulierenden Effekts von Apomorphin. Auch die Tachykardie wurde nicht beeinflußt (Abb. 8).

Die Phentolamin-Konzentration, die die Wirkung von Noradrenalin auf den Hypothalamus vollständig aufhob, konnte somit den Effekt von Apomorphin nicht, den von Dopamin teilweise hemmen.

Bei allen Versuchen mit Katecholaminen wurde vor und nach der Superfusion zweimal Noradrenalin (60 ng/Kg Körpergewicht) intravenös verabreicht. Der pressorische Effekt des peripher gegebenen Noradrenalins wurde durch die hypothalamische Superfusion mit Katecholaminen nicht beeinflußt. "Lecks", durch die die zentral applizierten Pharmaka hätten ausströmen und die peripheren Noradrenalinwirkungen beeinflussen können, wurden somit unwahrscheinlich.

Neben der Frage der Beteiligung von Katecholamin-Rezeptoren sowie ihrer Spezifität bei der Regelung des Blutdrucks und der Herzfrequenz über den Hypothalamus ergab sich die Überlegung, ob neben den katecholaminergen Systemen nicht andere Transmittersysteme von Bedeutung sind. Nachdem TRENDELENBURG (1957) gezeigt hat, daß intraventrikulär verabreichtes Histamin den arteriellen Blutdruck zu steigern vermag, und mittlerweile durch weitere Untersuchungen der hohe Histamingehalt des Hypothalamus bekannt ist (siehe GREEN, 1970), führten wir Superfusionsexperimente mit Histamin und Histamin-Agonisten und -Antagonisten durch.

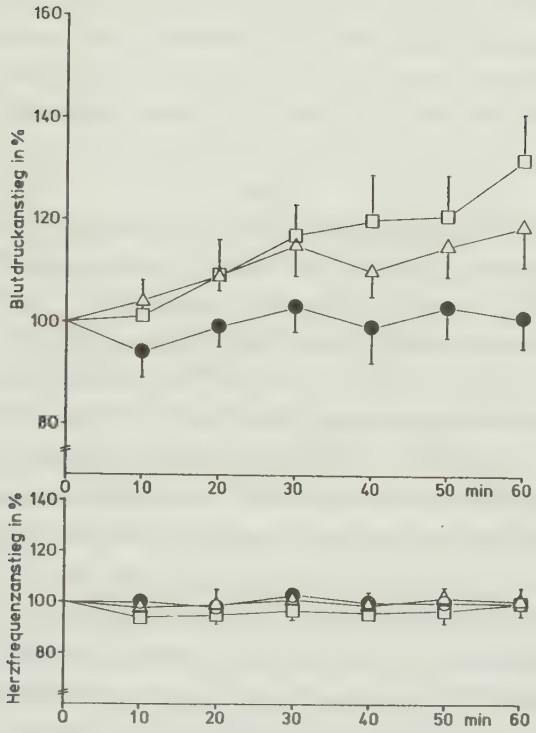


Abb. 8: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin und Apomorphin auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Phentolamin genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60-minütiger Superfusion mit Phentolamin. Kreise: Kontrollen (n = 9); Vierecke: Apomorphin 10^{-4}M (n = 6); Dreiecke: Phentolamin 10^{-4}M + Apomorphin 10^{-4}M nach 60 min Superfusion mit Phentolamin 10^{-4}M (n = 9). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Apomorphin 10^{-4}M und Kontrollen, zwischen Phentolamin 10^{-4}M + Apomorphin 10^{-4}M und Kontrollen; Herzfrequenz: $p < 0.001$ zwischen Apomorphin 10^{-4}M und Kontrollen, wobei letztere höher liegen. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

5. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit verschiedenen Konzentrationen von Histamin auf den durch elektrische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Histamin 10^{-4}M blieb ohne Erfolg, wie einige orientierende Versuche gezeigt hatten, die in Abb. 9 nicht aufgeführt sind. Auch die Konzentration $2.5 \cdot 10^{-4}$M beeinflußte weder pressorische Effekte noch die Tachykardie (Abb. 9). Dagegen steigerten $4 \cdot 10^{-4}$M, $5 \cdot 10^{-4}$M und 10^{-3}M Histamin den Blutdruckeffekt gleich stark in der ersten Stunde um ca. 35 % und in der zweiten um 40 %. Histamin $2.5 \cdot 10^{-3}$M verstärkte den pressorischen Effekt deutlich mehr als die anderen Konzentrationen und verursachte darüberhinaus auch einen Anstieg der stimulationsbedingten Tachykardie.

Auffällig ist bei diesen Versuchen die fehlende strikte Konzentrationsabhängigkeit und, daß die niedrigste Konzentration, die eine sehr starke Steigerung der pressorischen Effekte verursachte, sich noch nicht einmal um das Doppelte der molaren Konzentration von der unwirksamen unterscheidet. Zudem fiel auf, daß bei Experimenten, bei denen die Lokalisation der Kanülenspitze mehr als 9 mm rostral auf der Sagittalachse lag, auch bei hohen Histamin-Konzentrationen wie 10^{-3}M nur eine relativ geringe Steigerung des stimulationsbedingten Blutdruckanstiegs zu registrieren war. Hingegen fanden wir bei Versuchen, bei denen das Kanülenende mehr kaudal, aber noch im Hypothalamusgebiet lag, daß die Wirkungen des Histamins auf den pressorischen Effekt besonders stark waren. Dabei war bei einem Versuch mit der sonst unwirksamen Konzentration 10^{-4}M sogar eine deutliche Steigerung des Blutdruckanstieges zu vermerken. Aufgrund dieser Beobachtungen führten wir Experimente an sagittal verschiedenen Abständen mit Histamin 10^{-4}M durch, das bei der üblichen Lokalisation (sag. + 9 mm) unwirksam war.

6. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Histamin an verschiedenen sagittalen Lokalisationen auf den durch Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Für die Superfusion mit Histamin 10^{-4}M wählten wir drei verschiedene Sagittalabstände: + 9 mm, + 7 mm und + 5.5 mm; der laterale Wert der Koordinaten der Kanülenspitze wurde auf 1.5 mm und der vertikale auf + 7 mm festgelegt. Die Änderungen der lateralen und vertikalen Koordinaten ergaben sich durch die Differentialfärbung nach CLÜVER-BARRERA, die uns zur Optimierung der Kanülenposition verhalf.

Während bei + 9 mm und + 5.5 mm (wobei bei + 5.5 mm die Kanüle außerhalb des kaudalen Endes des Hypothalamus liegt) Histamin (10^{-4}M) keine Wirkung auf die pressorischen Effekte hatte, rief die gleiche Konzentration an der Lokalisation + 7 mm eine Steigerung von 50 % am Ende der ersten und von etwa 85 % am Ende der zweiten Superfusionsstunde hervor. Während bei den anderen Lokalisationen der Anstieg der Herzfrequenz weitgehendst konstant blieb, kam es hier zu einer Steigerung am Ende der zweiten Stunde um 60 % (Abb. 10).

Bei den stimulationsbedingten Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstiegen bei + 5.5 mm kann es sich auch um Wirkungen zum Hypothalamus ausgebreiteter Reizströme handeln.

Um zu vermeiden, mit der Kanüle trotz ihres Durchmessers zu weit kaudal zu gelangen und andere Strukturen zu superfundieren, entschieden wir uns, die Position des Kanülenendes für die folgenden Versuche auf sag.: + 8 mm; lat.: 1.5 mm; vert.: + 7 mm festzulegen (siehe Methoden). Bei sag. + 8 mm konnten auch leichter stabile pressorische Effekte erzeugt werden als bei + 7 mm.

Um die hypothalamischen Rezeptoren charakterisieren zu können, die

Abb. 9: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Histamin in verschiedenen Konzentrationen auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Stabilisierung der pressorischen Effekte genommen. Abszisse: Zeit in min nach Stabilisierung der pressorischen Reizantworten. Gefüllte Kreise: Kontrollen (n = 6); gefüllte Vierecke: Histamin $2.5 \cdot 10^{-4}$ M (n = 6); offene Kreise: Histamin $4 \cdot 10^{-4}$M (Blutdruck n = 10, Herzfrequenz n = 9); offene Vierecke: Histamin $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 8); offene Dreiecke: Histamin 10^{-3}M (n = 6); gefüllte Dreiecke: Histamin $2.5 \cdot 10^{-3}$M (Blutdruck n = 12, Herzfrequenz n = 11). Die Superfusion mit Histamin erfolgte für 60 min, anschließend wurde weitere 60 min mit histaminfreier ZSF superfundiert.
Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Histamin $4 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Histamin $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Histamin 10^{-3}M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Histamin $2.5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Histamin $2.5 \cdot 10^{-3}$M und Histamin $4 \cdot 10^{-4}$M, $5 \cdot 10^{-4}$M, 10^{-3}M zusammen genommen (1. und 2. Stunde). Herzfrequenz: $p < 0.05$ zwischen Histamin $2.5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen (2. Stunde); $p < 0.01$ zwischen Histamin $2.5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen (1. Stunde); $p < 0,001$ zwischen Histamin $2.5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen (2. Stunde), wobei letztere höher liegen.
Mittelwerte und deren mittlere Fehler

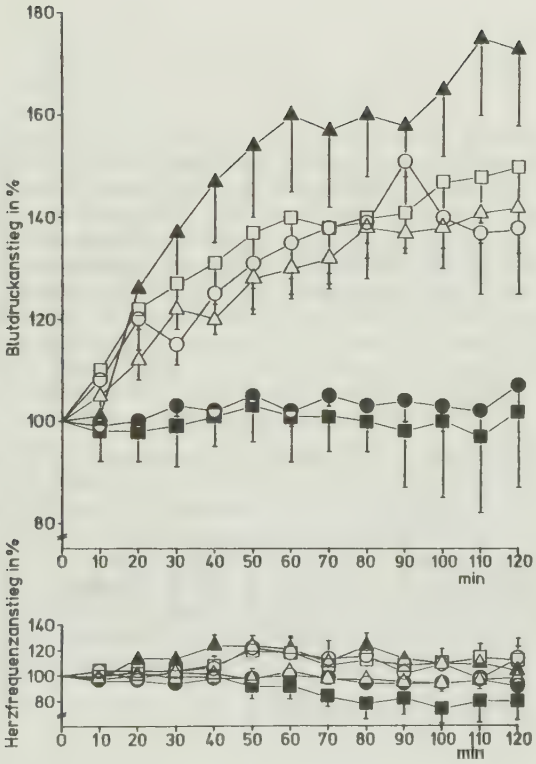
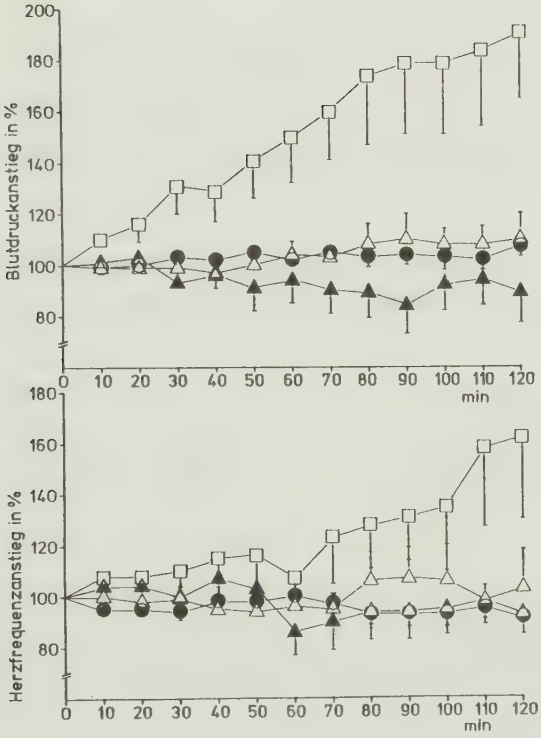

Blutdruckanstieg in %
180
160
140
120
100
80
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
min
Herzfrequenzanstieg in %
140
120
100
80
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
min

Abb. 10: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Histamin an verschiedenen Sagittalabständen auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Stabilisierung der pressorischen Reizantworten genommen. Abszisse: Zeit in min nach Stabilisierung der pressorischen Effekte. Kreise: Kontrollen (n=6); gefüllte Dreiecke: Histamin sag. + 9 mm (n=6); Vierecke: Histamin sag. + 7 mm (n=6); offene Dreiecke: Histamin sag. + 5.5 mm (n=6). Die Superfusion mit Histamin 10^{-4}M erfolgte für die ersten 60 min des Versuchs, weitere 60 min wurde mit histaminfreier ZSF superfundiert.

Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.05$ zwischen Histamin + 9 mm und Kontrollen, wobei letztere höher liegen (1. Stunde); $p < 0.001$ zwischen Histamin + 9 mm und Kontrollen, wobei letztere höher liegen (2. Stunde), zwischen Histamin + 7 mm und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Histamin + 7 mm und Histamin + 5.5 mm bzw. + 9 mm (1. und 2. Stunde).
Herzfrequenz: $p < 0.05$ zwischen Histamin + 9 mm und Kontrollen (1. Stunde); $p < 0.01$ zwischen Histamin + 7 mm und Kontrollen (1. Stunde); $p < 0.001$ zwischen Histamin + 7 mm und Kontrollen (2. Stunde).
Mittelwerte und deren mittlere Fehler


Blutdruckanstieg in %
200
180
160
140
120
100
80
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
min
Herzfrequenzanstieg in %
180
160
140
120
100
80
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
min

durch das Histamin stimuliert werden, superfundierten wir das Hypothalamusgebiet mit H1- und H2-Rezeptoren-Blockern.

7. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Metiamid und Histamin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Histamin (10^{-3}M) verursachte nach 60 min Superfusion einen Anstieg der pressorischen Effekte um 40 %; der Herzfrequenz-Anstieg vergrößerte sich um etwa 25 %.

Eine vorherige 60-minütige Superfusion des hinteren Hypothalamus mit dem Histamin-H2-Rezeptoren-Blocker Metiamid ($5 \cdot 10^{-4}$M) hob bei der sich anschließenden Superfusion mit Metiamid und Histamin in den genannten Konzentrationen den Histamineffekt bei der Blutdrucksteigerung ganz, bei der Tachykardie weitgehendst auf (Abb. 11).

Bei diesen Versuchen fiel uns auf, daß in der ersten Stunde der Superfusion mit Metiamid allein sich die pressorische Reizantwort um etwa 18 % steigerte, aber auch die stimulationsbedingte Tachykardie zunahm. Um den eigenen Metiamid-Effekt untersuchen zu können, superfundierten wir den Hypothalamus 120 min lang mit Metiamid ($5 \cdot 10^{-4}$M). Dabei steigerten sich die pressorischen Effekte nach 60 min um etwa 20 % und nach 120 min um 28 %. Der Herzfrequenz-Anstieg veränderte sich über zwei Stunden nicht signifikant (Abb. 12).

Metiamid unterband also die Steigerung der pressorischen Effekte durch Histamin vollständig, besaß aber darüberhinaus eine eigene intrinsische Aktivität.

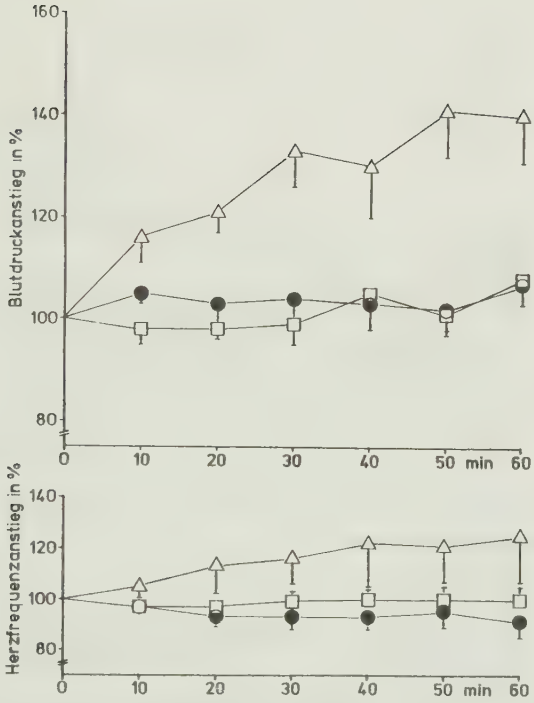


Abb. 11: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Metiamid und Histamin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Metiamid genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60-minütiger Superfusion mit Metiamid. Kreise: Kontrollen (n = 6); Dreiecke: Histamin 10^{-3}M (n = 6); Vierecke: Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M nach 60 min Superfusion mit Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0,001$ zwischen Histamin 10^{-3}M und Kontrollen, zwischen Histamin 10^{-3}M und Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M. Herzfrequenz: $p < 0,05$ zwischen Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M und Kontrollen; $p < 0,001$ zwischen Histamin 10^{-3}M und Kontrollen, zwischen Histamin 10^{-3}M und Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

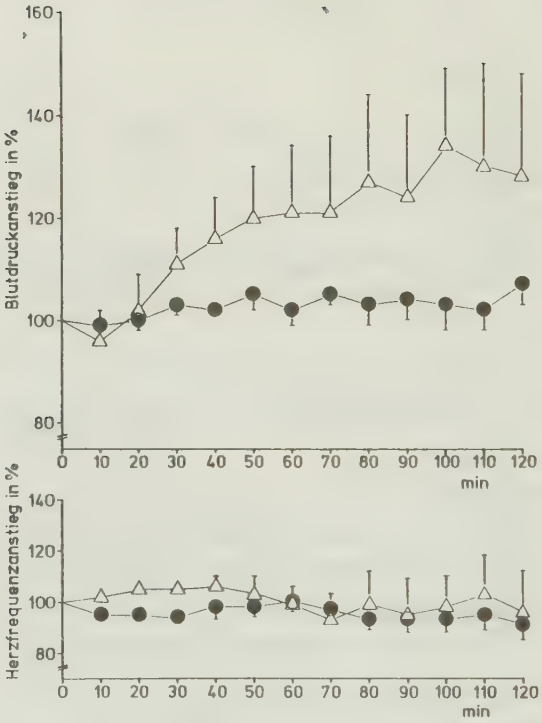


Abb. 12: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Metiamid auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz nach Stabilisierung der pressorischen Effekte genommen. Abszisse: Zeit in min nach Stabilisierung der pressorischen Effekte. Kreise: Kontrollen (n = 6); Dreiecke: Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6). Die Superfusion mit Metiamid erfolgte für 120 min. Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen (1. und 2. Stunde). Herzfrequenz: $p < 0.01$ zwischen Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M und Kontrollen (1. Stunde).
Mittelwerte und deren mittlere Fehler

8. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Mepyramin und Histamin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Der hintere Hypothalamus wurde mit dem Histamin-H1-Rezeptoren-Blocker Mepyramin ($5 \cdot 10^{-4}$M) 60 min lang superfundiert und anschließend weitere 60 min mit Histamin (10^{-3}M) und Mepyramin ($5 \cdot 10^{-4}$M) zugleich. Die Superfusion mit Mepyramin führte zwar zu einer starken Hemmung des Histamin-Effektes auf die Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstiege, jedoch blieb ein deutlicher Teil der Wirkung erhalten (Abb. 13).

Wie einige Versuche (n = 3) ergeben haben, beeinflußte Mepyramin selbst auch bei 120 min langer Superfusion weder die pressorischen Effekte noch die Tachykardie, die durch die elektrische Stimulierung ausgelöst wurde.

Nachdem die Versuche mit den beiden Histamin-Rezeptoren-Blockern einen Hinweis auf eine Beteiligung der H2-Rezeptoren bei den pressorischen und tachykarden Effekten ergeben hatten, wollten wir zur Absicherung dieser Ergebnisse den hinteren Hypothalamus mit selektiven H1- und H2-Agonisten superfundieren.

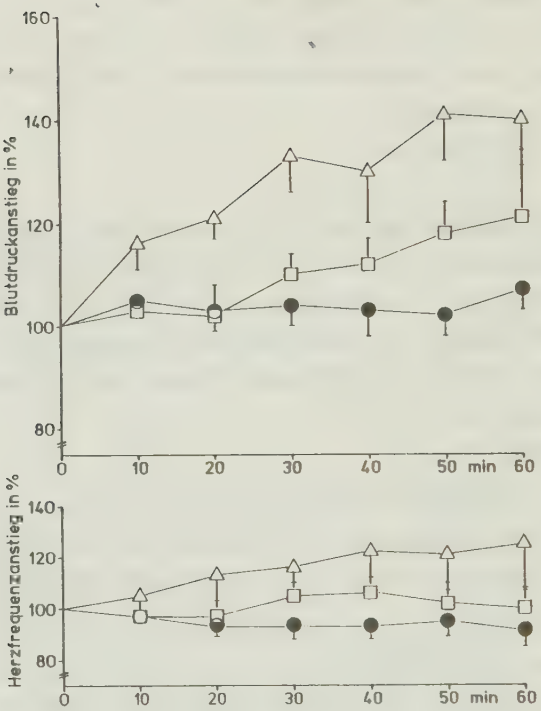


Abb. 13: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Mepyramin und Histamin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Mepyramin genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60-minütiger Superfusion mit Mepyramin. Kreise: Kontrollen (n = 6); Dreiecke: Histamin 10^{-3}M (n = 6); Vierecke: Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M nach 60 min Superfusion mit Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.01$ zwischen Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M und Kontrollen; $p < 0.001$ zwischen Histamin 10^{-3}M und Kontrollen, zwischen Histamin 10^{-3}M und Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M. Herzfrequenz: $p < 0.01$ zwischen Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M und Kontrollen, zwischen Histamin 10^{-3}M und Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Histamin 10^{-3}M; $p < 0.001$ zwischen Histamin 10^{-3}M und Kontrollen. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

9. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit verschiedenen Konzentrationen von Dimaprit auf das durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Ansteigen des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Superfusion des hinteren Hypothalamus für eine Stunde mit dem H2-Agonisten Dimaprit ($5 \cdot 10^{-3}$M) führte zu einer Steigerung der pressorischen Effekte nach 60 min um 18 %, nach 120 min um 27 %. Der Herzfrequenz-Anstieg erhöhte sich zu Anfang ziemlich rasch um 10 - 14 % und blieb bei dieser Steigerung für die gesamte Superfusionsperiode. Eine höhere Dimaprit-Konzentration (10^{-2}M) steigerte die pressorischen Effekte und die Tachykardie noch stärker als die niedrigere (Abb. 14).

10. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Metiamid und Dimaprit bzw. Mepyramin und Dimaprit auf den durch hypothalamische Stimulierung verursachten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Die Spezifität der Wirkungen von Dimaprit auf H2-Rezeptoren wurde geprüft, indem wir den Hypothalamus zusätzlich mit dem H2-Antagonisten Metiamid bzw. dem H1-Antagonisten Mepyramin superfundierten.

Eine 60-minütige Superfusion mit Metiamid ($5 \cdot 10^{-4}$M) und anschließende gleichzeitige Superfusion mit Metiamid ($5 \cdot 10^{-4}$M) und Dimaprit ($5 \cdot 10^{-3}$M) unterband die steigernde Wirkung des letzteren Pharmakons vollständig (stimulationsbedingter pressorischer Effekt) bzw. minderte sie signifikant (stimulierungsbedingte Tachykardie)(Abb. 15).

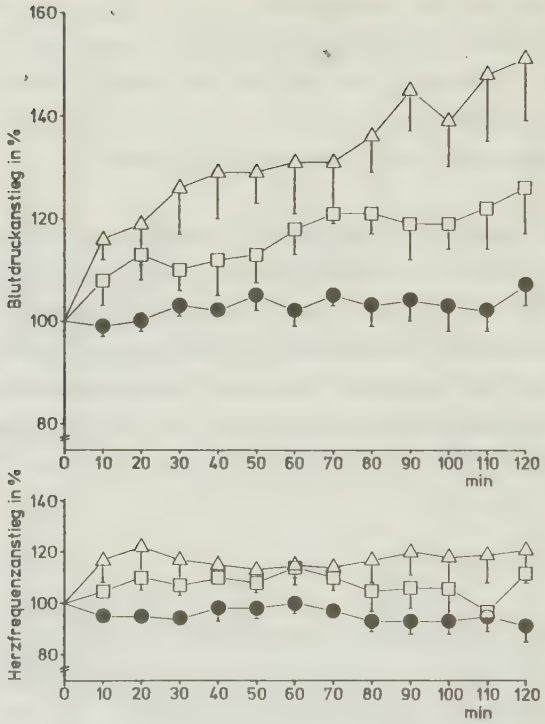


Abb. 14: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Dimaprit auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Stabilisierung der pressorischen Effekte genommen. Abszisse: Zeit in min nach Stabilisierung der pressorischen Effekte. Kreise: Kontrollen (n = 6); Vierecke: Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M (n = 6); Dreiecke: Dimaprit 10^{-2}M (n = 6). Die Superfusion mit Dimaprit erfolgte für die ersten 60 min des Versuchs, weitere 60 min wurde mit Dimaprit-freier ZSF superfundiert. Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Dimaprit 10^{-2}M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Dimaprit 10^{-2}M (1. und 2. Stunde). Herzfrequenz: $p < 0.001$ zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Dimaprit 10^{-2}M und Kontrollen (1. und 2. Stunde), zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Dimaprit 10^{-2}M (2. Stunde). Mittelwerte und deren mittlere Fehler

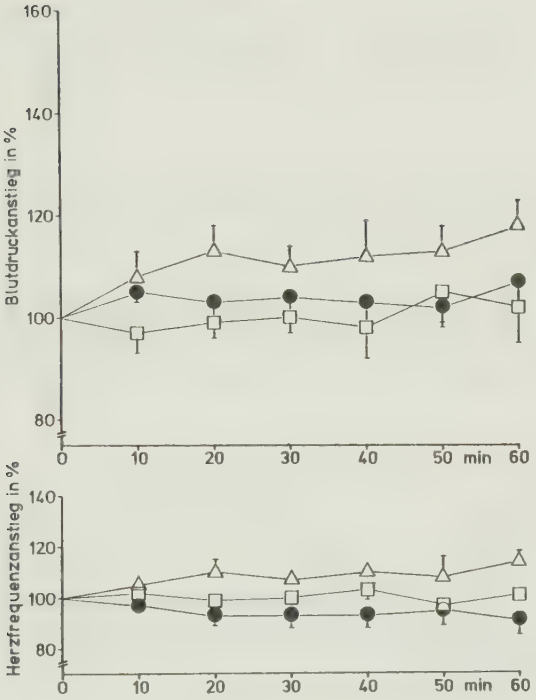


Abb. 15: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Metiamid und Dimaprit auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Metiamid genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60 min Superfusion mit Metiamid. Kreise: Kontrollen (n = 6); Dreiecke: Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M(n = 6); Vierecke: Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M nach 60 min Superfusion mit Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.05$ zwischen Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen, wobei letztere höher liegen; $p < 0.001$ zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen, zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M. Herzfrequenz: $p < 0.01$ zwischen Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen, zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Metiamid $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M; $p < 0.001$ zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

Dagegen vermochte vorherige Superfusion mit Mepyramin ($5 \cdot 10^{-4}$M) und anschließende Superfusion mit Mepyramin ($5 \cdot 10^{-4}$M) und Dimaprit ($5 \cdot 10^{-3}$M) nicht, die stimulierenden Effekte des Dimaprit zu beeinflussen (Abb. 16).

Aus beiden Versuchsreihen ließ sich entnehmen, daß der steigernde Effekt des H2-Agonisten Dimaprit auf Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstieg nur auf seiner Wirkung auf H2-Rezeptoren beruht.

Einige Versuche (n = 3) mit dem selektiven H1-Agonisten 2-Methyl-Histamin ($2 \cdot 10^{-3}$M) ergaben keinerlei Hinweise auf Beeinflussung des stimulationsbedingten pressorischen und tachykarden Effektes.

11. Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin und Histamin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz

Ziel dieser Versuchsreihe war es, mögliche Interferenzen des katecholaminergen Systems im Hypothalamus mit einem vermuteten "histaminergen System" aufzuzeigen.

Eine 60-minütige Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin (10^{-4}M) und anschließende gleichzeitige Superfusion mit Phentolamin in der genannten Konzentration und Histamin (10^{-3}M) unterband den verstärkenden Effekt des letzteren auf die stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung vollständig. Die Wirkung des Histamins auf die Tachykardie blieb unbeeinflußt (Abb. 17) .

Phentolamin verhinderte also bei einer Konzentration, die die Wirkungen von Noradrenalin vollständig unterband (siehe 1.)), gänzlich den steigernden Effekt von Histamin auf die pressorische Reizantwort.

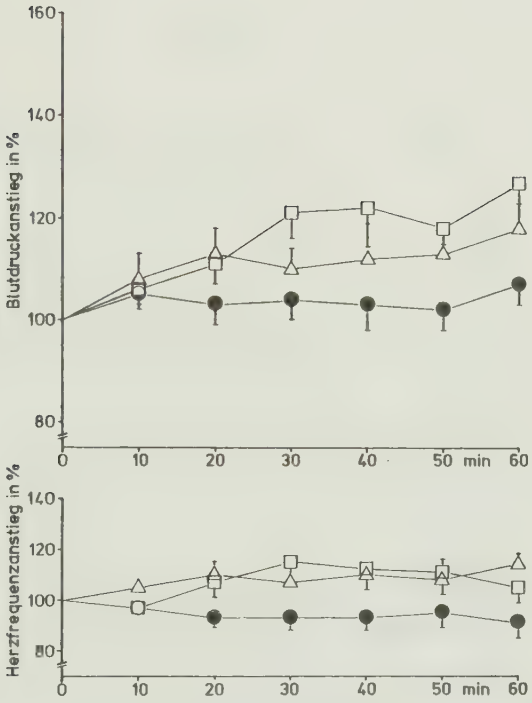


Abb. 16: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Mepyramin und Dimaprit auf den durch hypothalamische Stimulierung erzeugten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks wie der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Mepyramin genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60-minütiger Superfusion mit Mepyramin. Kreise: Kontrollen (n = 6); Dreiecke: Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M (n = 6); Vierecke: Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M nach 60 min Superfusion mit Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M (n = 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen, zwischen Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen. Herzfrequenz: $p < 0.001$ zwischen Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen, zwischen Mepyramin $5 \cdot 10^{-4}$M + Dimaprit $5 \cdot 10^{-3}$M und Kontrollen. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

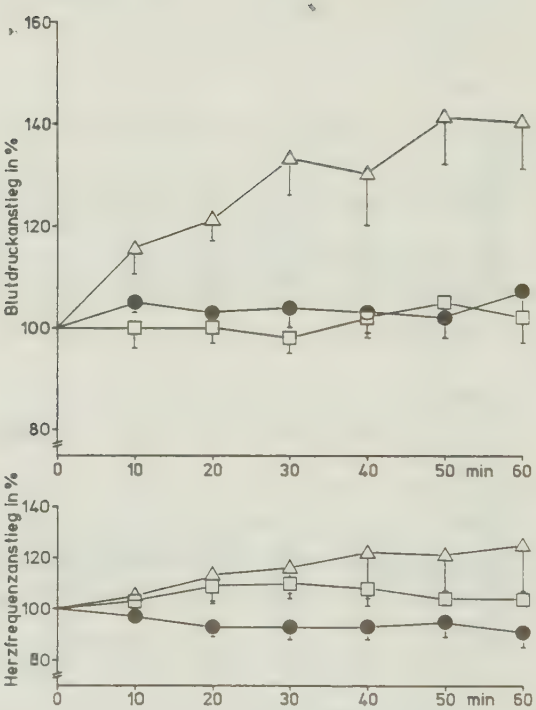


Abb. 17: Wirkung der Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Phentolamin und Histamin auf den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Ordinate: Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in %; als 100 %-Wert wurde die Steigerung des Blutdrucks bzw. der Herzfrequenz nach Superfusion des hinteren Hypothalamus für 60 min mit Phentolamin genommen. Abszisse: Zeit in min nach 60 min Superfusion mit Phentolamin. Kreise: Kontrollen (n = 6); Dreiecke: Histamin 10^{-3}M (n = 6); Vierecke: Phentolamin 10^{-4}M + Histamin 10^{-3}M nach 60 min Superfusion mit Phentolamin 10^{-4}M (n= 6). Statistisch signifikante Unterschiede: Blutdruck: $p < 0.001$ zwischen Histamin 10^{-3}M und Kontrollen, zwischen Histamin 10^{-3}M und Phentolamin 10^{-4}M + Histamin 10^{-3}M. Herzfrequenz: $p < 0.001$ zwischen Histamin 10^{-3}M und Kontrollen, zwischen Phentolamin 10^{-4}M + Histamin 10^{-3}M und Kontrollen. Mittelwerte und deren mittlere Fehler

DISKUSSION

1. Bedeutung der Katecholamine für die zentrale Kreislaufregulation

Fluoreszenz-mikroskopische Untersuchungen der Hypothalamuskerne verschiedener Tierspezies ergaben, daß Noradrenalin und Dopamin intraneuronal gespeichert werden (FUXE, 1965; siehe FUXE et al., 1975; siehe FUXE, 1978). Durch Versuche, bei denen die erhöhte Freisetzung von Noradrenalin im Hypothalamus der Katze nach seiner elektrischen Stimulierung oder nach intrahypothalamischer Gabe von Pharmaka bestimmt und wobei ein Zusammenhang mit der gleichzeitig beobachteten Erhöhung des Blutdrucks festgestellt wurde, erhielt man zusätzliche Hinweise auf eine Eigenschaft der Katecholamine als Neurotransmitter bei der zentralen Kreislaufregulation (PHILIPPU, 1970; PHILIPPU et al., 1973). BHARGAVA et al. (1972) konnten an Hunden mit gekreuzten Hirnblutkreisläufen nachweisen, daß es sich bei der Blutdrucksenkung infolge intracerebroventrikulärer Verabreichung von Noradrenalin um einen zentralen und keinen peripheren Effekt handelt. Auch die bereits erwähnten Versuche von DAY und ROACH (1974) und STRUYKER BOUDIER et al. (1974) unterstützen die Hypothese, Katecholamine als Neurotransmitter anzusehen. Durch Versuche mit der doppelwandigen Kanüle von PHILIPPU et al. (1973), mit der die Stimulation und Superfusion von kleinen Gehirnarealen möglich ist, ließ sich zeigen, daß der stimulationsbedingte Blutdruck-Anstieg durch Katecholamin-Agonisten verstärkt und durch Antagonisten vermindert wird. Dabei wurde ferner festgestellt, daß für die Blutdruck-Regulierung durch den Hypothalamus auch andere Rezeptoren eine Rolle spielen können: z. B. die Acetylcholin-Rezeptoren (PHILIPPU und BOHUSCHKE, 1976, PHILIPPU und STRÖHL, 1978, PHILIPPU et al., 1978).

Aus früheren Untersuchungen war bekannt, daß Superfusion des Hypothalamus mit Noradrenalin und Dopamin eine verstärkende Wirkung auf den stimulationsbedingten Anstieg des Blutdrucks hatte. Allerdings bestand keine Klarheit darüber, ob Noradrenalin neben Adreno-Rezeptoren auch Dopamin-Rezeptoren stimuliert. Die analoge Fragestellung ergab sich für das Dopamin.

Wie unsere ersten Untersuchungen zeigten, war Phentolamin in der Lage, die Verstärkung des stimulationsbedingten Blutdruckanstiegs durch Noradrenalin vollständig zu unterbinden. Da Phentolamin prä- und postsynaptische alpha-Rezeptoren blockiert, wollten wir mit Prazosin, einem Antagonisten postsynaptischer alpha-Rezeptoren (BROGDEN et al., 1977), eindeutigere Aussagen über den Angriffspunkt des Noradrenalins in der zentralen Blutdruckregelung machen. Inzwischen wurden aber auch präsynaptische Wirkungen von Prazosin, vor allem an kardialen alpha-Rezeptoren der Katze festgestellt (ROACH et al., 1978; TIMMERMANS et al., 1979). Unsere Versuche mit Prazosin ergaben, daß die zentralen Wirkungen von Noradrenalin zwar signifikant gemindert werden können, ein sehr deutlicher Teil der Wirkung des Agonisten aber erhalten bleibt. Wie bereits erwähnt, hinderte uns die schlechte Wasserlöslichkeit von Prazosin, höhere Konzentrationen dieses Pharmakons zu verwenden. Unsere Ergebnisse zeigen also, daß die Effekte des Noradrenalins durch alpha-Blocker hemmbar sind, erlauben aber keine weitere Differenzierung der beteiligten Rezeptoren hinsichtlich prä- oder postsynaptischer Lokalisation.

Anschließende Experimente erbrachten, daß der Dopamin-Antagonist Haloperidol die Noradrenalin-Wirkungen auf die zentrale Kreislaufregulation nicht signifikant hemmte, dieselbe Haloperidol-Konzentration aber den Dopamin-Effekt auf die Blutdrucksteigerung vollständig unterband. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß die Phentolaminkonzentration, die die Noradrenalin-Wirkung auf Blutdruck- und Herzfrequenz-Steigerungen verhindern konnte, die Effekte des Dopamin teilweise hemmte. Interessanterweise wurde die Dopamin-Wirkung gegen Ende der 60-minü-

tigen Superfusion gehemmt. In der Peripherie ist die Affinität von Dopamin für alpha-Rezeptoren nur 1 % derjenigen von Noradrenalin (siehe RAND et al., 1975). Eine Vermittlung der Dopamin-Wirkung über prä- oder postsynaptische alpha-Rezeptoren, die durch Phentolamin blockiert werden, ist daher unwahrscheinlich. Die verspätete Hemmung der Dopamin-Wirkung ließe sich eher interpretieren durch eine zunehmende Metabolisierung des Dopamins in das Folgeprodukt Noradrenalin, das dann für die pressorischen Effekte verantwortlich und durch Phentolamin hemmbar wäre. Diese Annahme wurde bestätigt, indem wir Versuche mit dem Dopamin-Agonisten Apomorphin durchführten. Es konnte gezeigt werden, daß Phentolamin die Verstärkung der stimulierungsbedingten Effekte durch Apomorphin nicht zu hemmen vermochte .

Aus diesen Ergebnissen konnte folgende Schlußfolgerung gezogen werden: Noradrenalin und seine Antagonisten wirken im hinteren Hypothalamus vornehmlich auf alpha-Rezeptoren, Dopamin und seine Antagonisten beschränken sich in ihrer Wirkung auf Dopamin-Rezeptoren. Inwieweit diese Ergebnisse auf andere Gehirnareale übertragen werden dürfen, ist noch nicht geklärt.

Zu Ergebnissen, die mit unseren in Einklang stehen, sind DAY und ROACH (1974, 1976) und LANG und WOODMAN (1979) gekommen. Die durch intracerebroventrikuläre Verabreichung von Dopamin verursachte Blutdrucksteigerung kann durch Haloperidol-Vorbehandlung verhindert werden, nicht aber durch Verabreichung von Phentolamin. Auch die periphere drucksenkende präsynaptische Gefäßwirkung des Dopamins wird durch Phentolamin nicht beeinflußt (LOKHANDWALA und BUCKLEY, 1978). Untersuchungen von ZANDBERG et al. (1979) am Nucleus tractus solitarii hingegen zeigen, daß die dort durch Dopamin-Gabe bedingte Blutdrucksenkung durch Phentolamin gehemmt werden kann, wobei angemerkt wird, daß die Rezeptoren dieses Gebietes sich von Dopamin-Rezeptoren anderer Gehirnregionen abweichend verhalten könnten. Auch KOBINGER (1978) und TITELER (1978) weisen auf mögliche unter-

schiedliche Eigenschaften von alpha- und Dopamin-Rezeptoren in verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems hin.

2. Bedeutung des Histamins für die zentrale Kreislaufregulation

Daß neben den bekannten und schon länger als Neurotransmitter akzeptierten Katecholaminen auch andere endogene Amine wie das Histamin eine Rolle als Transmitter-Substanz spielen könnten, wurde in den letzten Jahren wiederholt diskutiert (siehe GREEN, 1970; siehe SNYDER und TAYLOR, 1972; siehe SCHWARTZ, 1977).

Die Schwierigkeiten, die Histamin bei physiologischen und pharmakologischen Untersuchungen bereitet, liegen unter anderem darin, daß es in zwei verschiedenen Arten von Zellen im Zentralnervensystem vorkommt. Histamin kommt in Mastzellen gebunden als unspezifischer, vielleicht inflammatorischer Wirkstoff vor, sowie auch in Neuronen (siehe GREEN, 1970; siehe TAYLOR, 1975).

TRENDELENBURG (1957) zeigt einen zentral blutdrucksteigernden Effekt des intracerebroventrikulär verabreichten Histamins. Versuche von WHITE (1961, 1965) und SINHA et al. (1969), bei denen ebenfalls Histamin in das Ventrikelsystem injiziert wurde, bestätigen diese Wirkung und beschreiben sie als hemmbar durch Histamin-Antagonisten wie Mepyramin. Die Wirksamkeit des Histamins auch nach Entfernung der Nebennieren deutet auf eine zentral bedingte Vasokonstriktion hin.

Durch Injektionen von Histamin in den Hypothalamus (BREZENOFF und JENDEN, 1969), die ebenfalls Blutdrucksteigerungen zur Folge haben, wurde erstmals ein möglicher Wirkort eingegrenzt. JAGIELLO-WOJTOWICZ (1973) fand hingegen bei intracerebroventrikulärer Verabreichung keine pressorischen Effekte, außerdem eine Verminderung

des Katecholamin-Gehaltes im Gehirn.

Da gerade der Hypothalamus bei allen Wirbeltierspezies den höchsten Gehalt an intraneuronalem Histamin aufweist (siehe GREEN, 1970; siehe TAYLOR, 1975), war es ein Anreiz für uns, die Wirkung dieses Stoffes auf Blutdruck- und Herzfrequenz-Steuerung zu studieren.

Hilfreich für uns war, daß zur genauen Analyse der Histamin-Wirkungen außer dem bekannten H1-Antagonisten Mepyramin eine Reihe weiterer Histamin-Antagonisten und -Agonisten zur Verfügung stand, die in den letzten Jahren entwickelt worden waren: als Blocker der H2-Rezeptoren Metiamid (BLACK et al., 1973, 1974), als selektive Agonisten auf die H1- und H2-Rezeptoren 2- und 4-Methyl-Histamin (BLACK et al., 1972) und als hochselektiver H2-Agonist Dimaprit (PARSONS et al., 1977; DURANT et al., 1977; FLYNN et al., 1977). Dimaprit wirkt so selektiv, daß man die H1-Komponente im Gegensatz zum analog wirkenden 4-Methyl-Histamin vernachlässigen kann. Nach PARSONS et al. (1977) soll die Aktivität von Dimaprit auf H1-Rezeptoren nur 0,0001 % derjenigen auf H2-Rezeptoren betragen. Allerdings ist es, zentral appliziert, in äquimolarer Konzentration pressorisch bedeutend weniger wirksam als Histamin (HICKS, 1978).

Wir fanden, daß Histamin den stimulationsbedingten Anstieg des Blutdrucks verstärkte. Wie schon erwähnt, überraschte uns zum einen der geringe Konzentrationsunterschied zwischen unwirksamen und wirksamen Histamin-Konzentrationen und zum anderen die fehlende strikte Konzentrationsabhängigkeit der beobachteten Reizantworten. Die Histamin-Wirksamkeit schien zudem auf ein sehr begrenztes Gehirnareal beschränkt zu sein, das nicht mit der histologischen Gesamtausdehnung des hinteren Hypothalamus zusammenfällt, sondern sich nur auf dessen kaudalen Teil erstreckt. Dies kann die Ursache für die fehlende strikte Konzentrationsabhängigkeit der Histamin-Effekte sein: geringere Histamin-Konzentrationen würden bei optimaler Lokalisation der Kanülenspitze wirksamer sein als hohe Konzentrationen bei suboptimaler Lokalisation. Mehr noch

als die Beeinflussung der pressorischen Effekte scheint die Einflußnahme auf die Tachykardie von der Lokalisation abhängig zu sein: nur bei sehr hohen Histamin-Konzentrationen und bei Versuchen mit der Kanüle am kaudalen Ende des hinteren Hypothalamus ließ sich eine Steigerung der stimulierungsbedingten Tachykardie hervorrufen.

Bei unseren Versuchen zur Identifikation der an der Blutdruck- und Herzfrequenz-Regelung beteiligten Rezeptoren hemmte Mepyramin zwar deutlich den Histamin-Effekt, jedoch blieb ein signifikanter Teil der Wirkung auf Blutdruckanstieg und Tachykardie erhalten. Dagegen unterband der H2-Antagonist Metiamid, der von FINCH und HICKS (1976a, 1976b, 1977) als unwirksam bei der Verhinderung histamin-bedingter Blutdruck- und Herzfrequenz-Steigerungen beschrieben wird, vollständig die Verstärkung der pressorischen und weitgehendst die der tachykarden Effekte.

Interessanterweise steigerte Metiamid selbst die pressorischen Effekte, was in Übereinstimmung mit Beobachtungen von KARPPANEN et al. (1977) und HICKS (1978) ist, wonach intracerebroventrikuläre Gabe von Metiamid bei Ratten zu Blutdruck- und Herzfrequenz-Erhöhungen führt.

Um die Beteiligung von H2-Rezeptoren bei den Kreislaufwirkungen des Histamins untermauern zu können, superfundierten wir den hinteren Hypothalamus mit dem H2-Agonisten Dimaprit. Dieser rief konzentrationsabhängige Steigerungen der pressorischen und tachykarden Effekte hervor.

Wie erwartet, konnte an unseren Versuchen die Dimaprit-Wirkung auf Blutdruck- und Herzfrequenz-Steigerung nicht durch Mepyramin, wohl aber durch Metiamid voll (pressorischer Effekt) bzw. teilweise (tachykarder Effekt) beseitigt werden. Superfusion mit dem selektiven H1-Agonisten 2-Methyl-Histamin war wirkungslos.

Zur Beeinflussung der stimulationsbedingten Tachykardie durch Histamin sind auch die Beobachtungen von FINCH und HICKS (1976b) und HICKS (1978) an narkotisierten Katzen und Ratten sowie an nicht-narkotisierten Ratten erwähnenswert. Während bei narkotisierten Tieren auf intra-

cerebroventrikuläre Histamingabe neben dem Blutdruckanstieg regelmäßig eine Steigerung der Herzfrequenz feststellbar war, blieb diese Steigerung an nicht-narkotisierten Ratten aus (FINCH und HICKS, 1976b).

Unser Ergebnis, daß H2-Rezeptoren wesentlich in die Regelung des Blutdrucks, aber auch in die der Herzfrequenz einbezogen zu sein scheinen, ist im Einklang zu den Resultaten von HICKS (1978). Die geringe Beteiligung von H1-Rezeptoren, die wir feststellten, steht dagegen im Widerspruch zu den Arbeiten von SINHA et al. (1969) und FINCH und HICKS (1975, 1976a, 1976b). Wie bereits erwähnt, konnten diese Autoren die Wirkung von zentral appliziertem Histamin auf den arteriellen Blutdruck durch H1-Antagonisten hemmen.

Diese Unterschiede können darauf beruhen, daß wir den hinteren Hypothalamus superfundierten, während die oben erwähnten Autoren Histamin in das Ventrikelsystem injizierten und somit auf das ganze Gehirn einwirkten. Es kann darüberhinaus nicht ausgeschlossen werden, daß die sehr ausgeprägte lokalanaesthetische Eigenschaft des Mepyramins eine Rolle spielt.

3. Mögliche Zusammenhänge zwischen der Wirkung von Katecholaminen und Histamin

Um mögliche Wechselwirkungen zwischen dem katecholaminergen und dem mutmaßlichen histaminergen System studieren zu können, superfundierten wir den hinteren Hypothalamus mit Histamin und Phentolamin. Dabei wurde die durch Histamin bedingte Steigerung der stimulationsinduzierten pressorischen Effekte vollständig gehemmt, die Verstärkung der Tachykardie blieb unbeeinflußt.

Ähnliche Beobachtungen bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz machten FINCH und HICKS (1976b), die Histamin und Phentolamin intracerebro-

ventrikulär applizierten. Außerdem fanden diese Autoren, daß durch Vorbehandlung mit 6-Hydroxy-Dopamin - es führt zur Degeneration katecholaminerger Nervenendigungen - neben den kardiovaskulären Wirkungen zentral applizierter Katecholamine auch die Histamin-Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz verhindert werden können, die durch intracerebroventrikuläre Injektionen hervorgerufen werden (FINCH und HICKS, 1976b).

Untersuchungen von KARPPANEN et al. (1976, 1977) und AUDIGIER et al. (1976) ergaben, daß an Ratten durch Metiamid der zentral blutdrucksenkende Effekt von Clonidin verhindert werden kann, der durch Stimulation von präsynaptischen alpha-Rezeptoren zustande kommt. Die Affinität von Metiamid zu diesen alpha-Rezeptoren, wie auch von Clonidin zu H2-Rezeptoren ist aber sehr gering (TIMMERMANS et al., 1980). Nach neueren Untersuchungen setzt Metiamid auf noch nicht ganz geklärte Weise Noradrenalin im Gehirn frei und antagonisiert somit den Effekt von Clonidin, das die Synthese und Freisetzung von Noradrenalin im Gehirn herabsetzt (ANDEN und GRABOWSKA-ANDEN, 1980). Diese Ergebnisse revidieren zum Teil frühere Resultate von PUGSLEY und LIPPMANN (1979), wonach Metiamid keinen Einfluß auf den Noradrenalin-Stoffwechsel im Gehirn hat. Somit könnte die von uns beschriebene Verstärkung der pressorischen Effekte durch Metiamid auf der Freisetzung von Noradrenalin beruhen.

Aber auch Histamin setzt Noradrenalin aus Nervenendigungen peripherer sympathischer Nerven frei, und zwar über einen Tyramin-ähnlichen Mechanismus; so z. B. aus den Nervenendigungen des Herzens (FLACKE et al., 1967), der Nickhaut (ENERO und LANGER, 1975), sowie an Pulmonal- (STARKE und WEITZELL, 1978) und Gehirnarterien (MARCO et al., 1980). Histamin könnte also auch im hinteren Hypothalamus durch präsynaptische Einwirkung auf Katecholamin-haltige Nervenendigungen mittels Noradrenalin-Freisetzung die stimulationsbedingte Blutdrucksteigerung erhöhen. Denkbar ist aber auch, daß Histamin-Rezeptoren

auf Histamin-Neuronen liegen, die zwischen den katecholaminergen Bahnen eingeschaltet sind. Beide Vorstellungen gehen mit der Tatsache überein, daß alpha-Blocker inhibierend auf den Effekt von Histamin auf die stimulationsbedingte Blutdrucksteigerung wirken. Welche der beiden Möglichkeiten zutrifft, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Der hintere Hypothalamus von Katzen wurde mit einer doppelwandigen Kanüle gleichzeitig superfundiert und stimuliert. Es wurden die Wirkungen von Noradrenalin-, Dopamin- und Histamin-Agonisten und Antagonisten auf die stimulationsbedingten Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstiege untersucht.

1. Durch Superfusion mit Noradrenalin, Dopamin und Apomorphin wurde die stimulationsbedingte Blutdrucksteigerung verstärkt.

2. Die durch Noradrenalin bedingte Steigerung der pressorischen Effekte wurde durch die alpha-Blocker Phentolamin und Prazosin gehemmt. Die Verstärkung des stimulationsbedingten Blutdruckanstieges durch Dopamin konnte durch den Dopamin-Antagonisten Haloperidol beseitigt werden.

3. Die Noradrenalinwirkung wurde durch Haloperidol nicht gehemmt, der Dopamin- und Apomorphin-Effekt durch Phentolamin teilweise bzw. nicht beeinflußt. Daraus wurde geschlossen, daß im Hypothalamus Dopamin- und Noradrenalin-Rezeptoren hauptsächlich durch die entsprechenden Neurotransmitter stimuliert werden.

4. Die Superfusion mit Histamin löste bis auf die höchste Konzentration eine Steigerung des stimulationsbedingten Blutdruckanstieges aus, die nicht streng abhängig von der Konzentration des Histamins war. Die stimulationsbedingte Tachykardie wurde nur bei der höchsten Histamin-Konzentration verstärkt.

5. Die durch Histamin verursachte Steigerung der pressorischen und tachykarden Effekte schien stark abhängig zu sein von der Lokalisation der Kanüle. Am wirksamsten war die Superfusion des kaudalen Endes des hinteren Hypothalamus.

6. Der beobachtete Histamin-Effekt konnte durch den H1 - Rezeptoren-Blocker Mepyramin deutlich gehemmt werden. Der H2 - Rezeptoren-Blocker Metiamid hemmte vollständig die Histamin-Wirkung auf die pressorischen Effekte. Der Effekt von Histamin auf die stimulationsbedingte Tachykardie wurde durch Metiamid stark gehemmt.

Metiamid selbst verstärkte die stimulationsbedingten pressorischen Effekte, Mepyramin jedoch nicht.

7. Der selektive H2 - Agonist Dimaprit löste konzentrationsabhängige Steigerungen des stimulationsbedingten Blutdruck- und Herzfrequenz-Anstieges aus. Der Effekt von Dimaprit war durch Metiamid, jedoch nicht durch Mepyramin hemmbar.

Der H1-Agonist 2- Methyl-Histamin war wirkungslos.

Hieraus wurde geschlossen, daß im hinteren Hypothalamus Histamin hauptsächlich durch Einwirkung auf H2 -Rezeptoren Blutdruck und Herzfrequenz beeinflußt.

8. Die Histamin-Wirkung auf die pressorischen Effekte wurde durch den alpha-Blocker Phentolamin vollständig gehemmt.

Ob die Histamin-Wirkung durch Freisetzung von Noradrenalin verursacht wird, oder ob eigene hypothalamische Histamin-Neurone in den Regelkreis eingreifen, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. A. PHILIPPU
für die Überlassung des Themas und seine stete Hilfsbereitschaft.

Für die Übernahme des Korreferates bedanke ich mich bei
Herrn Professor Dr. U. TRENDELENBURG.

LITERATUR

ANDEN, N.E, GRABOWSKA-ANDEN, M.: Influence of the H2-receptor blocking agent metiamide on the clonidine-induced changes in the brain catecholamine turnover.
J. Neural Transmission 47, 175 - 180 (1980).

AUDIGIER, Y., VIRION, A, SCHWARTZ, J.-C.: Stimulation of cerebral histamine H2 receptors by clonidine.
Nature 262, 307 - 308 (1976).

BHARGAVA, K.P., MISHRA, N., TANGRI, K.K.: An analysis of central adrenoceptors for control of cardiovascular function.
Br. J. Pharmac. 45, 596 - 602 (1972).

BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, C.J., GANELLIN, C.R., PARSONS, M.E. : Definition and antagonism of histamine H2-receptors. Nature 236, 385-390 (1972).

BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., EMMETT, J.C., GANELLIN, C.R., HESSELBO, T., PARSONS, M.E.: Metiamide - an orally active histamine H2-receptor antagonist. Agents and actions 3, 133 - 137 (1973).

BLACK, J.W., DURANT, G.J., EMMETT, J.C., GANELLIN, C.R.: Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H2-receptor antagonist. Nature 248, 65 - 67 (1974).

BORKOWSKI, K.R., FINCH, L.: Cardiovascular changes in anaesthetised rats after the intrahypothalamic administration of adrenaline.
Clin. exp. Hypert. 1, 279 - 291 (1978).

BREZENOFF, H.E., JENDEN, D.J.: Modification of arterial blood pressure in rats following microinjection of drugs into the posterior hypothalamus. Int. J. Neuropharmac. 8 593 - 600 (1969).

BROGDEN, R.N., HEEL, R.C., SPEIGHT, T.M., AVERY, G.S.: Prazosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. Drugs 14, 163 - 197 (1977).

BURCK, H.: Histologische Technik, Thieme Stuttgart (1973).

DAHLSTRÖM, A. FUXE, K.: Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system (II). Acta Physiol. Scand. 65, suppl. 247 (1965).

DAY, M.D., ROACH, A.G.: Central alpha- and beta-adrenoceptors modifying arterial blood pressure and heart rate in conscious cats. Br. J. Pharmac. 51, 325 -333 (1974).

DAY, M.D., ROACH, A.G.: Cardiovascular effects of dopamine after central administration into conscious cats. Br.J. Pharmac. 58, 505 - 515 (1976).

DURANT, G.J., GANELLIN, C.R., PARSONS, M.E.: Dimaprit, (S-(3-(N, N-dimethylamino)propyl)isothiourea). A highly specific histamine H2-receptor agonist. Part 2. Structure-activity considerations. Agents and actions 7, 39 - 43 (1977).

ENERO, M.A., LANGER, S.Z.: Pharmacological effects of histamine on the isolated cat nictitating membrane. Br.J. Pharmac. 53, 431 - 432 (1975).

FINCH, L., HICKS, P.E.: Central hypertensive action of histamine in rats. Br.J. Pharmac. 55, 274 - 275 (1975).

FINCH, L., HICKS, P.E.: Central hypertensive action of histamine in conscious normotensive cats. Europ. J. Pharmac. 36, 263 - 266 (1976a).

FINCH, L., HICKS, P.E.: The cardiovascular effects of intraventricularly administered histamine in the anaestetised rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 293, 151 - 157 (1976b).

FINCH, L., HICKS, P.E.: Involvement of hypothalamic histamine-receptors in the central cardiovascular actions of histamine. Neuropharmac. 16, 211 - 218 (1977).

FLACKE, W., ATANACKOVIC, D., GILLIS, R.A., ALPER, M.H.: The actions of histamine on the mammalian heart. J.Pharmac. Exp.Ther. 155, 271 - 278 (1967).

FLYNN, S.B., JOHNSTON, B.M., OWEN, D.A.A.: The cardiovascular response to dimaprit, a selective histamine H2-receptor agonist. Br. J. Pharmac. 61, 101 - 107 (1977).

FOLKOW, B., JOHANSSON, B., ÖBERG, B.: A hypothalamic structure with a marked inhibitory effect on tonic sympathetic activity. Acta Physiol. Scand. 47, 262 - 270 (1959).

FUXE, K.: Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system (III). Zeitschrift f. Zellforsch. 65, 573 - 596 (1965).

FUXE, K., HÖKFELT, T., BOLME, P., GOLDSTEIN, M., JOHANSSON, O., JONSSON, G., LIDBRINK, P., LJUNGDAHL, A., SACHS, Ch.: The topography of central catecholamine pathways in relation to their possible role in blood pressure control. In: DAVIES, D.S., REID, J.L. (Hrsg.): Central action of drugs in blood pressure regulation. Pitman Medical Publishing, Tunbridge Wells, 8 - 23 (1975).

FUXE, K.: The position of dopamine among the biogenic amines with neurotransmitter function. Triangel 17, 1-11 (1978).

GREEN, J.P.: Histamine. In: LAJTHA, A. (Hrsg.): Handbook of neurochemistry IV. Band. Plenum Press, New York, 221 - 250 (1970).

HESS, W.R.: Hypothalamus und Thalamus, Thieme Stuttgart (1956).

HICKS, P.E.: Central cardiovascular actions of histamine in rats: involvement of histamine H2-receptors. Clin. exp. Hypert. 1, 251 - 265 (1978).

JAGIELLO-WOJTOWICZ, E.: The central action of histamine (II). Pol. J. Pharmac. Pharm. 25, 511 - 518 (1973).

KARPLUS, J.P., KREIDL, A.: Gehirn und Sympathicus, IV. Mitteilung. Pflügers Archiv ges. Physiol. 171, 192 - 200 (1918).

KARPLUS, J.P., KREIDL, A.: Gehirn und Sympathicus, VII. Mitteilung. Pflügers Archiv ges. Physiol. 215, 667 - 670 (1927).

KARPPANEN, H., PAAKKARI, I., PAAKKARI, P., HUOTARI, R., ORMA, A.-L.: Possible involvement of central histamine H2-receptors in the hypotensive effect of clonidine. Nature 259, 587 - 588 (1976).

KARPPANEN, H., PAAKKARI, I., PAAKKARI, P.: Further evidence for central histamine H2-receptor involvement in the hypotensive effect of clonidine in the rat. Europ. J. Pharmac. 42, 299 - 302 (1977).

KOBINGER, W.: Central alpha-adrenergic systems as targets for hypotensive drugs. Rev. Physiol. Biochem. Pharmac. 81, 39 - 100 (1978).

LANG, W.J., WOODMAN, O.L.: Cardiovascular responses produced by the injection of dopamine into the cerebral ventricles of the unanaesthetised dog. Br.J. Pharmac. 66, 235 - 240 (1979).

LOKHANDWALA, M.F., BUCKLEY, J.P.: The effect of l-dopa on peripheral sympathetic nerve function: role of presynaptic dopamine receptors. J. Pharmac. Exp. Ther. 204, 362-371 (1978).

MAGOUN, H.W.: Excitability of the hypothalamus after degeneration of corticifugal connections from the frontal lobes. Am. J.Physiol. 122, 530 - 532 (1938).

MARCO, E.J., BALFAGON, G., MARIN, J., GOMEZ, B.,LLUCH, S.: Indirect adrenergic effect of histamine in cat cerebral arteries. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 312, 239 -243 (1980).

MERLIS, J.K.: The effect of changes in the calcium content of the cerebrospinal fluid on spinal reflex activity in the dog. Am.J. Physiol. 13, 67 - 72 (1940).

PARSONS, M.E., OWEN, D.A.A., GANELLIN, C.R., DURANT, G.J.: Dimaprit - (S-(3-(N,N-dimethylamino)propyl)isothiourea) - a highly specific histamine H2-receptor agonist. Part 1. Pharmacology. Agents and actions 7, 31 - 37 (1977).

PHILIPPU, A.: Release of catecholamines from the hypothalamus by drugs and electrical stimulation. In: SCHÜMANN, H.J., KRONEBERG, G. (Hrsg.): New aspects of storage and release mechanisms of catecholamines. Bayer Symposium II, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 258 - 267 (1970).

PHILIPPU, A., PRZUNTEK, H., ROENSBERG, W.: Superfusion of the hypothalamus with gamma-aminobutyric acid. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 276, 103 - 118 (1973).

PHILIPPU, A.: Hypothalamic adrenoceptors and blood pressure. In: Recent advance in hypertension, International Symposium Monte Carlo (1975).

PHILIPPU, A., BOHUSCHKE, N.: Hypothalamic superfusion with muscarinic drugs. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 292, 1 - 7 (1976).

PHILIPPU, A., SCHARTNER, P.: Inhibition by locally applied alpha-adrenoreceptor blocking drugs of the depressor response to stimulation of the anterior hypothalamus. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 295, 1-7 (1976).

PHILIPPU, A., KITTEL, E.: Presence of beta-adrenoreceptors in the hypothalamus; their importance for the pressor response to hypothalamic stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 297, 219 -225 (1977).

PHILIPPU, A., STROEHL, U.: Beta-adrenoceptors of the posterior hypothalamus. Clin. exp. Hypert. 1, 25 - 38 (1978).

PHILIPPU, A., DIETL, H., STRÖHL, U., TRUC, V.T.: Adrenoreceptors of the hypothalamus: their importance for the regulation of the arterial blood pressure. In: USDIN, E., KOPIN, I.J., BAZKAS, J. (Hrsg.): Catecholamines: Basis and clinical frontiers. Pergamon Press, New York, Bd.I, 1428 - 1430 (1978).

PUGSLEY, T.A., LIPPMANN, W.: Effect of metiamide, a histamine H_2-receptor antagonist on the clonidine induced decrease in rat brain noradrenaline turnover. J. Pharm. Pharmac. 31, 51 - 52 (1979).

RAND, M.J., MCCULLOCH, M.W., STORY, D.F.: Pre-junctional modulation of noradrenergic transmission by noradrenaline, dopamine and acetylcholine. In: DAVIES, D.S., REID, J.L. (Hrsg.): Central cation of drugs in blood pressure regulation. Pitman Medical Publishing, Tunbridge Wells, 94 - 132 (1975).

REINOSO-SUAREZ, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze für experimentelle physiologische Untersuchungen. E. Merck AG, Darmstadt (1961).

ROACH, A.G., LEFEVRE, F., CAVERO, I.: Effects of prazosin and phentolamine on cardiac presynaptic alpha-adrenoceptors in the cat, dog and rat. Clin. exp. hypert. 1, 87 - 101 (1978).

SCHWARTZ, J.-C.: Histamine as a transmitter in brain. Life Sciences 17, 503 - 518 (1975).

SCHWARTZ, J.-C.: Histaminergic mechanisms in brain. Ann. Rev. Pharmac. Toxic. 17, 325 - 339 (1977).

SINHA, J.N., GUPTA, M.L., BHARGAVA, K.P.: Effect of histamine and antihistaminics on central vasomotor loci. Europ. J. Pharmac. 5, 235 - 238 (1969).

SNIDER, R.S., NIEMER, W.T.: A stereotaxic atlas of the cat brain. University of Chicago Press, 2. Auflage, Chicago (1964).

SNYDER, S.H., TAYLOR, K.M.: Histamine in brain: a neurotransmitter? In: SNYDER, S.H. (Hrsg.): Perspectives in neuropharmacology. Oxford University Press, London, 43 - 73 (1972).

STARKE, K., ENDO, T., TAUBE, H.D.: Central noradrenergic mechanisms of neurotransmission. In: ONESTI, G., FERNANDES, M., KIM, K.E. (Hrsg.): Regulation of blood pressure by the central nervous system. Grune & Stratton, New York , 21 - 34 (1976).

STARKE, K., WEITZELL, R.: Is histamine involved in the sympathomimetic effect of nicotine? Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 304, 237 - 248 (1978).

STRUYKER BOUDIER, H.A.J., SMEETS, G.W.M., BROUWER, G.M., VAN ROSSUM, J.M.: Hypothalamic alpha adrenergic receptors in cardiovascular regulation. Neuropharmac. 13, 837 - 846 (1974).

TAYLOR, K.M.: Brain histamine. In: IVERSEN, L.L., IVERSEN, S.D., SNYDER, S.H. (Hrsg.).: Handbook of psychopharmacology III. Band. Plenum Press, New York, 327 - 379 (1975).

TIMMERMANS, P.B.M.W.M., LAM, E., VAN ZWIETEN, P.A.: The interaction between prazosin and clonidine at alpha-adrenoceptors in rats and cats. Europ. J. Pharmac. 55, 57 - 66 (1979).

TIMMERMANS, P.B.M.W.M., KARAMAT ALI, F., KOSSEN, S.P., VAN ZWIETEN, P.A.: Negligible affinity of histamine H2-receptor antagonists for central alpha 1-adrenoceptors. J. Pharm. Pharmac. 32, 147 (1980).

TITELER, M., WEINREICH, P., SINCLAIR, D., SEEMAN, P.: Multiple receptors for brain dopamine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, 1153 - 1156 (1978).

TRENDELENBURG, U.: Stimulation of sympathetic centers by histamine. Circulation Research 5, 105 -110 (1957).

WHITE, T.: Some effects of histamine and two histamine metabolites on the cat's brain. J. Physiol. 159, 198 - 202 (1961).

WHITE, T.: Peripheral vascular effects of histamine administered into the cerebral ventricles of anaesthetised cats. Experientia XXI, 132 - 133 (1965).

WINNE, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen: Die Prüfung, ob Kurven sich in ihrem Verlauf unterscheiden. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 250, 383 - 396 (1965).

ZANDBERG, P., DE JONG, W., DE WIED, D.: Effect of catecholamine-receptor stimulating agents on blood pressure after local application in the nucleus tractus solitarii of the medulla oblongata. Europ. J. Pharmac. 55, 43 - 56 (1979).

VAN ZWIETEN, P.A.: Antihypertensive drugs with a central action. Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1975).

LEBENSLAUF

Am 13. August 1955 wurde ich als zweites Kind des kaufmännischen Angestellten Heinz Wiedemann und seiner Frau Lieselotte, geborene Roth, in Frankfurt am Main geboren.

Nach vier Grundschuljahren und dem Besuch des math.-nat.-wissenschaftlichen Zweiges des Johannes-Butzbach-Gymnasiums in Miltenberg leg te ich 1974 die Reifeprüfung ab.

Von 1974 bis 1975 leistete ich meinen Zivildienst an der Universitätsklinik Frankfurt am Main im Pflegedienst ab.

Von 1975 bis 1981 studierte ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Human-Medizin. Im August 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1978 den ersten Abschnitt, im August 1980 den zweiten Abschnitt und im November 1981 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im Mai 1981 heiratete ich die Krankenschwester Yeun-Hwan Kim.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 13. November 1981 erteilt.

Klaus Wiedemann

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80